

KONSTITUTION UND TEILSYNTHESE DES USCHARINS

(Auszug)

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Konrad Mix
aus Breslau

Verlag Chemie GmbH., Weinheim/Bergstraße (1959)

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Febr. 1958

Dekan: Universitätsprofessor Dr. R. Fleischmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. Dann

Sonderdruck aus: Liebigs Ann. Chem. 625, 146-156 (1959)
Liebigs Ann. Chem. 625, 174-183 (1959)
Chemische Berichte, 92. Jahrgang, 1959, Nr. 10,
Seiten 2427-2434

SONDERDRUCK AUS
JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Über afrikanische Pfeilgifte, IX

KONSTITUTION UND TEILSYNTHESE DES USCHARINS

VON GERHARD HESSE und KONRAD MIX

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen



Liebigs Ann. Chem. 625, 146—156 (1959)

Über afrikanische Pfeilgifte, IX¹⁾
KONSTITUTION UND TEILSYNTHESE DES USCHARINS
von GERHARD HESSE und KONRAD MIX²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Eingegangen am 25. Februar 1959

Durch Entschwefelung von Usscharin mit RANEY-Nickel wurde ein sek. Amin erhalten, das pyrolytisch in ein Äthylamid der Methylreduktinsäure und Calotropagenin-säure-(19) zerfällt. Die hieraus gefolgerte Strukturformel des Usscharins konnte durch Wiederaufbau des Usscharins aus Usscharidin, Mercaptoacetaldehyd und Ammoniak unter den Bedingungen einer Δ^3 -Thiazolinsynthese gestützt werden.

Usscharin wird durch saure Hydrolyse³⁾ oder besser unter der Einwirkung von Quecksilbersalzen⁴⁾ in Usscharidin, Ammoniak und Mercaptoacetaldehyd gespalten. Für Usscharidin wird in einer kürzlich erschienenen Arbeit⁵⁾ die Struktur I sehr wahr-

1) VIII. Mitteilung: G. LETTENBAUER und A. ZAMAN, Liebigs Ann. Chem. **625**, 140 (1959).

2) K. MIX, Dissertation Univ. Erlangen 1958.

3) G. HESSE, F. REICHENEDER und H. EYSENACH, Liebigs Ann. Chem. **537**, 67 (1939).

4) H. W. GAMPP, Dissertation Univ. Freiburg/Br. 1951.

5) G. HESSE und G. LETTENBAUER, Liebigs Ann. Chem. **623**, 142 (1959).

scheinlich gemacht. Es wird vermutet⁶⁾, daß Uscharin anstelle der „äußeren“ Keto-Gruppe des Reduktinsäure-Restes einen *spiro*- Δ^3 -Thiazolin-Ring (II) enthält.

Die Anordnung des Heteroringes an dieser Stelle war damit begründet worden, daß bei seiner Abspaltung eine Carbonylgruppe gebildet wird, die durch Oximbildung nachgewiesen werden konnte. Calotropagenin, das dem Uscharin zugrunde liegt, sollte nach damaliger Auffassung keine Carbonylgruppe haben. Inzwischen hat sich aber herausgestellt⁷⁾, daß dieses Genin ein 19-Aldehyd ist, der unter besonderen Bedingungen auch oximiert werden kann. Die Frage, ob der Thiazolinring am Reduktinsäurerest oder am Steringerüst haftet, ist also noch offen.

USCHARAMIN

Aufklärung wurde durch reduktive Entschwefelung mit RANEY-Nickel gesucht. In wasserhaltigem Dioxan erhielt man neben verschiedenen Butenoliden viel Ammoniak (80–90% d. Th.), Acetaldehyd und Äthanol. Nach Formel II hatten wir anstelle von Ammoniak ein Amin erwartet und schoben die Ablösung des Stickstoffs vom Kohlenstoff auf hydrolysierende Einflüsse während der Entschwefelung. Tatsächlich ließ sich in wasserfreien Lösungsmitteln die Bildung von Ammoniak einschränken und ein N-haltiges Abbauprodukt isolieren, das wir *Uscharamin* (VII) nennen wollen. Außerdem wurden stets noch zwei Hydrierungsprodukte des Uscharidins und zwei Stoffe mit 23 C-Atomen (Calotropagenin sowie dessen 19-Säure) erhalten. Die besten Ausbeuten an dem Amin wurden durch Fällung mit Natriumtetraphenylborat erzielt (41% d. Th.), aber es gelang nicht, das Amin selbst aus dem Tetraphenylborat zurück zu erhalten. Das Addukt eignet sich jedoch zur Gewinnung des Pyrolyseprodukts.

Die Pyrolyse des Uscharamins $C_{31}H_{43}NO_8$ gibt einen „Aminozucker“ $C_8H_{13}NO_2$ (V), der Reduktonreaktionen zeigt. Sein UV-Spektrum ist ähnlich dem der Methylreduktinsäure, aber das Maximum ist noch höher und stark bathochrom verschoben. Der Einfluß des Lösungsmittels (n-Hexan bzw. Äthanol) auf Lage und Höhe des Maximums ist bei beiden Stoffen groß und liegt in der gleichen Richtung. Durch Perjodsäure-Abbau oder durch alkalische Hydrolyse konnte Äthylamin abgespalten werden; im zweiten Fall ließ sich in der Mutterlauge papierchromatographisch Methylreduktinsäure nachweisen. Hiernach war es sehr wahrscheinlich, daß es sich um ein Äthylamino-Derivat der Methylreduktinsäure handelt.

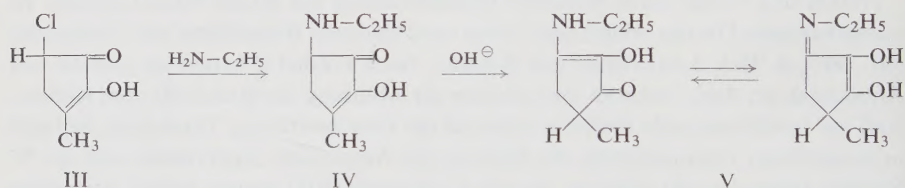
Über die Haftstelle der basischen Gruppe am Reduktinsäurerest läßt sich folgendes sagen: Mit $FeCl_3$ erhält man eine blaue Farbreaktion, die von Reduktonen und Aminoreduktonen nur dann gegeben wird, wenn die mittelständige Hydroxylgruppe vorhanden und frei ist. Auch die leichte Abspaltung durch alkalische Hydrolyse weist ihr

6) G. HESSE und H. W. GAMPP, Chem. Ber. **85**, 933 (1952).

7) W. GEIGER, G. HESSE, G. LETTENBAUER und H. SCHILDKNECHT, Naturwissenschaften **44**, 328 (1957).

eine Außenstellung im Reduktionsystem zu, denn dann ergibt sich die Anordnung eines vinylenhomologen Säureamids. Besteht die Auffassung zu Recht, daß die reaktionsfähige Carbonylgruppe des Uscharidins (I) aus dem Thiazolinring hervorgegangen ist, so muß die Äthylaminogruppe an C-4' haften, denn beim Uscharidin-Abbau bleibt der Komplex C-4'—C-5'—C-1'—C-6' als Crotonsäure erhalten.

Diese Überlegungen machen für den „Aminozucker“ die Struktur V sehr wahrscheinlich. Versuche zu seiner Synthese aus dem Chlorketon III über IV, ein N-Analogon der Isomethylreduktinsäure, hatten einen Anfangserfolg. Es konnte neben anderen Stoffen ein reduzierendes Produkt mit den Farbreaktionen und dem R_F -Wert des „Aminozuckers“ papierchromatographisch nachgewiesen werden.



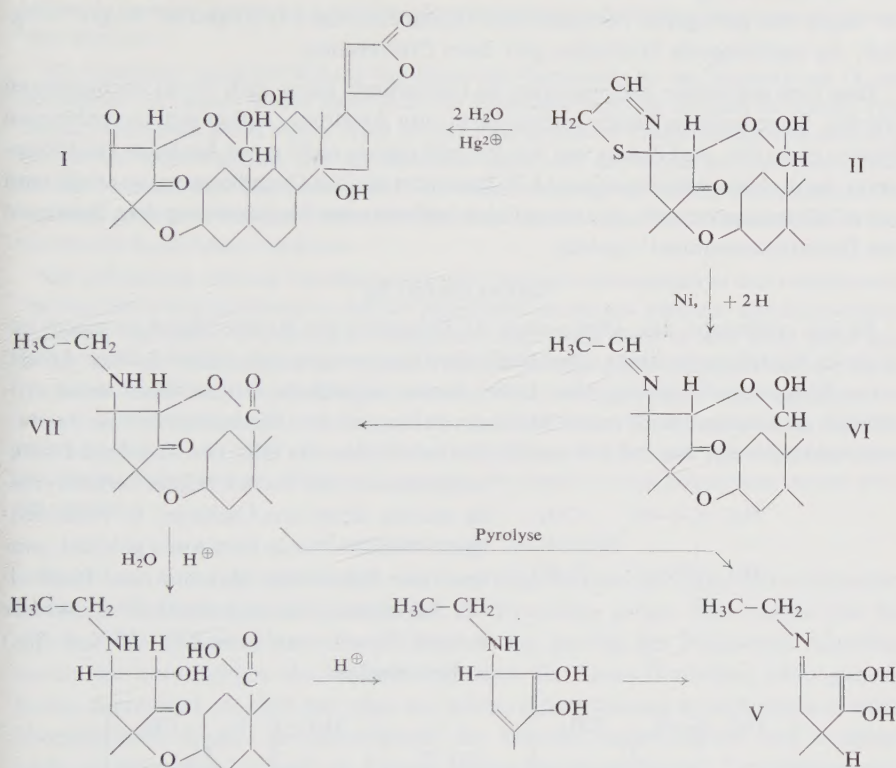
Der andere Bestandteil des Uscharamins wurde bei der sauren Hydrolyse gefaßt, die viel leichter als beim Uscharin erfolgt. Unter sehr milden Bedingungen erhält man nur Calotropagenin-säure-(19), bei längerer Einwirkung auch noch ein Wasserabspaltungsprodukt derselben. Es ergibt sich also der merkwürdige Befund, daß unter den reduzierenden Bedingungen der Entschwefelung mit RANEY-Nickel die Aldehydgruppe des Calotropagenins zur Carboxylgruppe geworden ist.

Hierbei könnte das RANEY-Nickel als Hydrierungs- und Dehydrierungskatalysator die Umwandlung der Aldehydgruppe bewirken, die auch der Autoxydation⁷⁾ besonders leicht zugänglich ist. Andererseits wäre auch eine Art von CLAISEN-TISCHTSCHENKO-Reaktion zwischen der Aldehydgruppe und der zwischendurch gebildeten SCHIFFSchen Base VI möglich, die dann analog der Estersynthese zum Säureamid führen würde. Als Katalysator kommen am Nickel noch haftendes Alkali oder Aluminiumhydroxyd in Betracht. Ähnliche Reaktionen, die zu Lactonringen führen, wurden im Arbeitskreis von T. REICHSTEIN⁸⁾ in der Steroidreihe tatsächlich beobachtet. Eine Autoxydation bei der Aufarbeitung konnte durch Arbeiten unter Wasserstoff ausgeschlossen werden.

Tatsache ist jedenfalls, daß auch Uscharidin durch RANEY-Nickel in erheblichem Maße an der C-19-Aldehydgruppe oxydiert und zugleich auch gespalten wird. Man erhält dabei Calotropin, Calotropagenin und Calotropagenin-säure-(19). Die Bildung von Calotropin zeigt an, daß auch hier eine Hydrierung in der Reduktinsäuregruppe-

⁸⁾ S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, R. NEHER, J. v. EUW, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, *Helv. chim. Acta* **37**, 1200 (1954).

ung erfolgt⁹⁾. Die einfachste Formulierung der Umsetzung des Uscharins mit RANEY-Nickel ist folgende:



Bemerkenswert ist die fast völlige Übereinstimmung der UV-Spektren von Uscharamin (VII) und Uscharin (II). Die CN-Doppelbindung bleibt hierbei außer Betracht, da ihre Absorption ebenso wie die der gesättigten Lactongruppe unter $200 \text{m}\mu$ liegt¹⁰⁾. Außer dem Butenolid-Maximum bei $216 \text{m}\mu$ haben beide eine langwellige Schulter bei $307 \text{m}\mu$, deren Höhe ($\log \epsilon = 1.56$) recht genau auf eine Carbonylgruppe paßt. Da das Genin VIII des Uscharamins eine solche Gruppe nicht mehr hat, muß sie im „Aminozucker“ stehen. Daneben darf sich aber keine freie Hydroxyl- oder Äthylaminogruppe finden, denn Uscharamin ist gegen Perjodsäure beständig. Der bei der Brenzung daraus gebildete, freie Aminozucker V dagegen wird von Perjodsäure unter den gleichen, charakteristischen Erscheinungen gespalten wie Methylreduktinsäure. Wegen der

⁹⁾ G. HESSE, H. FASOLD und W. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. **625**, 157 (1959).

¹⁰⁾ A. E. GILLAM und E. S. STERN, *An Introduction to Electronic Absorption Spectroscopy in Organic Chemistry*, St. Martin's Press, New York 1954, S. 56.

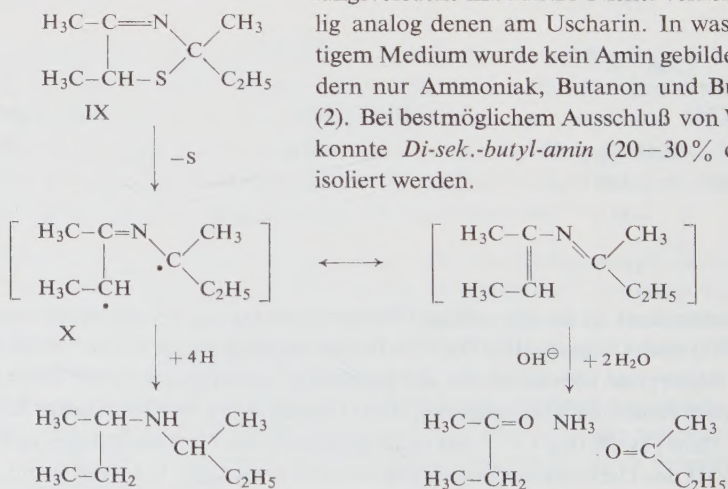
Unempfindlichkeit des Uscharamins gegen Perjodsäure bevorzugen wir die Struktur VII mit Lactonring vor einer ebenfalls denkbaren Lactamformel. Im Uscharidin (I) ist wegen der geringeren Festigkeit des Halbacetalrings ein langsamer Angriff möglich; die nachfolgende Hydrolyse gibt dann Crotonsäure.

Eine freie sekundäre Aminogruppe im Uscharamin kann auch direkt nachgewiesen werden. Seine basische Natur kommt darin zum Ausdruck, daß es sich in verdünnten Säuren leicht löst. Auf Zusatz von Nitrit erhält man in recht guter Ausbeute ein Nitrosamin. Subtrahiert man von seinem UV-Spektrum das des Grundkörpers, so erhält man ein „Differenzspektrum“, das bis auf eine bathochrome Verschiebung dem Spektrum des Diäthylnitrosamins¹¹⁾ gleicht.

MODELLVERSUCHE

Es war erwünscht, den Abbau eines Δ^3 -Thiazolins mit RANEY-Nickel an einem bekannten Modell zu studieren. Die Möglichkeit hierzu ergab sich während dieser Arbeit, als es F. ASINGER¹²⁾ gelang, diese bisher kaum zugängliche Körperklasse leicht synthetisch zu erhalten. Nach seiner Methode stellten wir aus Methyläthylketon, Ammoniak und Schwefel das 2.4.5-Trimethyl-2-äthyl- Δ^3 -thiazolin (IX) her. Die Entschwefelungsversuche mit RANEY-Nickel verliefen völlig analog denen am Uscharin. In wasserhaltigem Medium wurde kein Amin gebildet, sondern nur Ammoniak, Butanon und Butanol-

(2). Bei bestmöglichem Ausschluß von Wasser konnte *Di-sek.-butyl-amin* (20–30% d. Th.) isoliert werden.



Daß in beiden Fällen auch in reinem Dioxan noch erhebliche Mengen der Hydrolyseprodukte (Ammoniak und Acetaldehyd bzw. Butanon) gebildet werden, ist leicht zu verstehen. Obwohl das Nickel sorgfältig mit absol. Dioxan ausgewaschen wurde, verblieben darin

¹¹⁾ R. N. HASZELDINE und J. JANDER, J. chem. Soc. [London] **1954**, 691.

¹²⁾ F. ASINGER, Angew. Chem. **68**, 377, 413 (1956); F. ASINGER, M. THIEL und I. KALZENDORF, Liebigs Ann. Chem. **610**, 25 (1957); F. ASINGER, M. THIEL und L. SCHRÖDER, ebenda **610**, 49 (1957).

geringe Mengen Wasser. Sie sind im molaren Verhältnis zum eingesetzten Thiazolin doch so erheblich, daß die Hydrolyse der SCHIFFSchen Base mit ihren Folgereaktionen nicht ganz ausbleibt. Zu letzteren gehört die Reduktion der entstanden Carbonylverbindungen zu Äthanol bzw. Butanol.

Mit Sicherheit wurde die Bildung von Mono-sek.-butyl-amin bei der Spaltung von IX ausgeschlossen. Ihr erster Schritt kann nicht die Hydrolyse sein, die übrigens in keinem Falle Di-sek.-butyl-amin geben würde. Auch mit der Hydrierung der Thiazolindoppelbindung kann der Abbau nicht beginnen, weil die Hydrolyse dann statt Ammoniak sek.-Butylamin geben müßte. Von den drei Teilreaktionen ist die Entschwefelung bei weitem die schnellste. Das zunächst gebildete Diradikal X wird sehr leicht hydrolysiert; nur in Abwesenheit von Wasser kommt die Hydrierung zum Zuge.

Die gleichzeitige Bildung von Ammoniak und Carbonylverbindungen in dem reduzierenden Medium läßt die Möglichkeit zu, daß die gefundenen Amine erst sekundär durch Zusammenhydrieren aus diesen Bruchstücken entstanden sind. Dann wäre es aber nicht mehr ganz sicher, daß der Thiazolinring im Uscharin an der gleichen Stelle gestanden hat, an der im Uscharamin die Äthylamino-Gruppe gefunden wird. Deshalb wurde noch geprüft, ob in Gegenwart des hydrierenden Nickels aus den entschwefelten Hydrolyseprodukten des Thiazolins IX das Di-sek.-butyl-amin aufgebaut wird. Weder aus Butanon und Ammoniak noch aus diesem Keton und sek.-Butylamin konnten aber andere als die eingesetzten Amine erhalten werden.

RESYNTHESE DES USCHARINS

F. ASINGER¹²⁾ hat gefunden, daß reaktionsfähige Carbonylgruppen mit α -Mercapto-carbonyl-Verbindungen und Ammoniak Δ^3 -Thiazoline geben. Dies rückte eine Resynthese des Uscharins aus seinem Genin in den Bereich des Möglichen. Allerdings waren die notwendigen Reaktionsbedingungen für dieses Vorhaben nicht günstig. Konz. Ammoniak reagiert mit jeder der beiden Komponenten an sich schon in wenig übersichtlicher Weise. Trotzdem wurde der Versuch unternommen, und es gelang auch, synthetisches Uscharin in kleiner Menge herauszuarbeiten. Zersetzungspunkt, Analyse, UV-Absorption und besonders das IR-Spektrum lassen über die Identität keinen Zweifel. Durch besondere Versuche wurde sichergestellt, daß das verwendete Uscharidin frei von den geringsten Spuren Uscharin war, dessen Anreicherung allenfalls das Gelingen des Versuchs hätte vortäuschen können.

Neben dem synthetischen Uscharin wurde papierchromatographisch eine bisher unbekannte Verbindung festgestellt, die wahrscheinlich den Thiazolinring in entgegengesetzter räumlicher Anordnung trägt. Seine Menge war für eine Reindarstellung zu gering. Im Calotropis-Milchsaft konnte kein entsprechender Stoff gefunden werden.

Durch die übereinstimmenden Ergebnisse von Abbau und Teilsynthese glauben wir nun die spiranartige Angliederung des Δ^3 -Thiazolinrings am Reduktinsäurerest des Uscharidins gesichert. Die Strukturformel II für das Uscharin gilt allerdings nur unter gewissen Vorbehalten, solange die Uscharidinformel nicht in allen Einzelheiten feststeht.

Unser ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. ERNST BOEHRINGER in Ingelheim für die Beschaffung des wertvollen Ausgangsmaterials. Die DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und der FONDS DER CHEMIE haben vor allem durch Bereitstellung von Apparaten mitgeholfen. Ihnen sei auch an dieser Stelle gedankt. — Die Mikroanalysen wurden von Frl. HELGA POHNER am hiesigen Institut, einige auch bei Herrn Dr. Ing. A. SCHOELLER in Kronach durchgeführt. Wir danken ihnen auch an dieser Stelle für ihre Hilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*

Entschwefelung von Uscharin

Das unter Wasser vorrätige RANEY-Nickel (DEGUSSA) wird in der Zentrifuge mit dest. Wasser so oft (ca. 10mal) gewaschen, bis das Wasser neutral bleibt und ein kolloidaler, grauer Schlamm entfernt ist. Anschließend wird mit Dioxan, dessen letzte Anteile peinlich wasserfrei sein müssen, 20mal nachgewaschen. Zur Reaktion dient ein Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler; er kann durch ein Ölbad geheizt werden. Die Flügel des Rührers müssen sehr tief sitzen, damit das gesamte Nickel aufgerührt wird. Die Beschickung erfolgt durch den dritten Tubus.

12g *Uscharin* werden im Kolben in 200ccm wasserfreiem Dioxan gelöst, dann spült man unter sehr kräftigem Rühren 115g *Nickel* mit weiteren 200 ccm Dioxan hinein. Unter fortwährendem, kräftigem Rühren wird schnell aufgeheizt. Man läßt 15 Min. heftig sieden, entfernt dann die Heizung und nach weiteren 15 Min. auch das Ölbad, dessen Temperatur inzwischen von 120–130° auf etwa 100° gefallen ist. Die erkaltete Lösung wird durch ein Papierfilter abgesaugt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand (8.2g) wird fein gepulvert und mehrmals mit Benzol extrahiert. Diese Lösung wird durch eine Aluminiumoxydsäule (160g; WOELM, neutral, Akt. I) filtriert und das *Uscharamin* mit Benzol/Chloroform eluiert. Beim Abdampfen kristallisieren 3.05g (27% d. Th.) *Uscharamin* (VII) aus. Mit Chloroform/Methanol (9:1) werden aus der Säule weitere 3.76g Substanz erhalten, aus der beim Übergießen mit Aceton *Calotropagenin* (0.55g) kristallisiert. Die Mutterlauge enthält noch *Calotropagenin*, seine 19-Säure, *Calotropin* und *Calactin*, die papierchromatographisch nachgewiesen wurden.

Bei einem entsprechenden Versuch wurde die Lösung des Rohprodukts in Methanol zuerst mit dem doppelten Volumen 2*n* HCl und dann mit dem 5fachen Vol. Wasser versetzt. Der Niederschlag (0.7g) enthielt kein Amin. Dem klaren Filtrat wurde so lange eine 1-proz. Lösung von *Natriumtetraphenylborat* in Wasser zugetropft, wie eine Fällung eintrat. Sie wurde abgesaugt und i. Vak. getrocknet (7.5g, 41% d. Th.). Schmp. des Tetraphenylborats von VII ca. 180°. Diese Substanz wurde zur Pyrolyse benutzt.

$C_{55}H_{66}BNO_9$ (895.9) Ber. N 1.55.9 Gef. N 1.59

Uscharamin (VII). — Aus Benzol farblose Kristalle, Zers.-P. 270–271°. $[\alpha]_D^{25} = 113 \pm 0.7^\circ$ ($c = 0.9$, Methanol). Zur Analyse wurde bei 100°/13 Torr 1 Stde. getrocknet.

$C_{31}H_{43}NO_8$ (557.6)	Ber. C 66.76	H 7.77	N 2.51
	Gef. 66.99 67.08 66.95	7.90 7.38 7.75	2.49 2.54

*) Allgemeine Vorbemerkungen vgl. VII. Mitteilung, Liebigs Ann. Chem. **623**, 142 (1959).

Urchamin-hydrat. VII liefert aus wasserhaltigem Methanol farblose Kristalle, die bei 180° vorübergehend schmelzen. Zers.-P. 266–270°.

$C_{31}H_{43}NO_8 \cdot H_2O$ (575.6)	Ber. C 64.67	H 7.88	N 2.43
	Gef. 63.96*) 64.46**)	7.28*) 7.54**)	2.12*) 2.56**)

*) exsikkatortrocken **) bei 100°/13 Torr 1 Stde. getrocknet

Beim Umkristallisieren aus Methanol und bei 100 i. Vak. wird das angelagerte Wasser noch nicht abgegeben.

Nitroso-uramin. 63 mg VII haben wir in 5 ccn 0.5 *N* HCl kalt gelöst und die berechnete Menge Natriumnitrit-Lösung eingerührt. Nach kurzer Zeit schied sich ein dichter, weißer Niederschlag aus, der abzentrifugiert und mit dest. Wasser neutral gewaschen wurde. Aus Methanol feine, farblose Nadelchen (50 mg, 75 % d. Th.) ohne bestimmten Schmelzpunkt.

$C_{31}H_{44}N_2O_{10}$ (604.7)	Ber. C 61.57	H 7.33	N 4.63	Gef. C 61.73	H 7.67	N 4.45
---------------------------------	--------------	--------	--------	--------------	--------	--------

Calotropagenin-säure-19. 10 mg *Urchamin* (VII) wurden in 1 ccn *n* Salzsäure gelöst, die zur Entfernung von Luftsauerstoff unter H_2 ausgekocht worden war. Dann wurde unter H_2 5 Min. auf 100° erhitzt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit absol. Methanol extrahiert. Die papierchromatographische Untersuchung des Auszugs (in den Systemen Formamid CH_2Cl_2 , Formamid Tetrahydrofuran- $CHCl_3$ und Octanol/Wasser) ergab als einziges Butenolid Calotropagenin-säure-(19).

Pyrolyse von Urchamin: 170 mg VII werden im Kugelrohr bei 230–300°/0.4 Torr thermisch zersetzt. Es destilliert ein braunes Öl, das in der Kälte teilweise kristallin erstarrt. Durch kurzes Waschen mit kaltem Methanol kann man den Hauptteil der Verunreinigungen entfernen und den „Aminozucker“ (V) durch Sublimation bei 150–180°/12 Torr oder Umkristallisieren aus Benzol reinigen. Farblose Kristalle, Schmp. 156°. Ausbeute 29.8 mg (63 % d. Th.) „Aminozucker“ V.

$C_8H_{13}NO_2$ (155.2)	Ber. C 61.91	H 8.44	N 9.03	Gef. C 62.16	H 8.23	N 9.16
-------------------------	--------------	--------	--------	--------------	--------	--------

Das Tetraphenylborat von VII zersetzt sich schon ca. 50° tiefer. Außer dem „Aminozucker“ (39 % d. Th.) wird etwas *Biphenyl* erhalten, Schmp. und Mischschmp. 70°.

V löst sich gut in Wasser, Methanol und Benzol, sehr wenig in Ligroin. Es ist nicht optisch aktiv. Papierchromatographie mit Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:2.5), anfärbbar mit KRAUT-DRAGENDORFF-Reagenz *), Ninhydrin oder Reduktionenreagenzien: R_F -Wert 0.84 (Methylreduktinsäure 0.76). Tetranitromethan gibt intensive Gelbfärbung. Die wäßrige Lösung reagiert neutral. $FeCl_3$ in Wasser gibt keine Farbreaktion, in Methanol eine ziemlich beständige, tiefblaue Farbe. TILLMANS-Reagenz, Silbernitrat, TTC und $TiCl_3$ -Pyridin geben die normalen Reduktionenreaktionen. Im pH -Bereich 0–8 werden 2 Äquiv. Jod verbraucht, von Perjodsäure unter Jodausscheidung 4 Oxydationsäquivalente. Bei der Destillation der alkalisch gemachten Lösung aus der Perjodsäureoxydation wurde Äthylamin erhalten; R_F -Wert 0.42 (Butanol/Eisessig/Wasser = 4:1:2.5), Tetraphenylborat Schmp. 162–164°.

Hydrolyse des „Aminozuckers“ V

1) Die wäßrige Lösung wurde unter Luftabschluß 2 Stdn. mit 2 *N* NaOH stehen gelassen; dann wurde neutralisiert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und ausgeäthert. Reduzierende

*) K. H. BAUER, *Die organische Analyse*, 2. Aufl., Akad. Verlagsges., Leipzig 1950, S. 471.

Stoffe konnten nicht mehr gefunden werden. Aus der Lösung wurde Äthylamin erhalten; Ammoniak und andere Amine waren nicht vorhanden.

2) Die wäßrige Lösung wurde mit 2*n* NaOH 2 Min. auf 100° erhitzt, dann wie unter 1) aufgearbeitet. Papierchromatographisch wurden Methylreduktinsäure und Ausgangsmaterial in dem oben angegebenen System nachgewiesen.

3) 10tägiges Stehenlassen in 2*n* HCl und sogar vorsichtiges Abdampfen mit konz. Salzsäure verändern V nicht; insbesondere konnte in beiden Fällen kein Äthylamin und keine Methylreduktinsäure nachgewiesen werden. Das Ausgangsmaterial wurde kristallisiert zurückerhalten.

Methylierung des „Aminozuckers“ V

32mg V in 2ccm Methanol wurden über Nacht mit einem Überschuß an Diazomethan stehen gelassen. Die Aufarbeitung ergab ein farbloses Öl, Sdp._{0,4} 80–100°, das nicht mehr reduzierte. Im System Formamid/Benzol hatte es den R_F -Wert 0.1, das Ausgangsmaterial $R_F = 0.03$. Entwickelt wurde mit dem Alkaloidreagenz nach KRAUT-DRAGENDORFF.

Synthese des „Aminozuckers“ V

1) Isoverbindung IV. 11g 1-Methyl-4-chlor-cyclopenten-(1)-ol-(2)-on-(3)¹³⁾ (III) werden in 25ccm absol. Dioxan gelöst. Dazu gibt man 13ccm absol. Äthylamin. Dann wird 15 Min. im siedenden Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, das Dioxan i. Vak. abgezogen und der Rückstand mit Benzol extrahiert. Nach Abziehen des Lösungsmittels destilliert ein gelbes Öl, Sdp.₁₈ 110°. Ausbeute 3.3g (30% d. Th.).

$C_8H_{13}NO_2$ (155.2) Ber. N 9.03 Gef. N 8.53

Im System Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:2.5) läuft der Stoff mit der Front ($R_F = 1$), während V den R_F -Wert 0.84 hat. Das Öl reduziert Perjodsäure sofort unter Ausscheidung von Jod und Bildung von Äthylamin. Neutrale und schwach saure Silbernitrat-Lösung wird in der Kälte reduziert.

2) Umlagerung in V: IV wurde in 2*n* NaOH 10 Min. auf 100° erhitzt, die Lösung nach dem Abkühlen neutralisiert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Methylenchlorid mehrfach ausgeschüttelt. Beim Eindampfen erhält man uneinheitliche, leicht sublimierbare, farblose Kristalle, die die üblichen Reduktionreaktionen geben. $FeCl_3$ in Methanol gibt eine blaue Farbreaktion. Die Alkaloidreaktion mit dem Reagenz nach KRAUT-DRAGENDORFF ist positiv. Papierchromatographisch kann mit dem oben genannten System das Abbauprodukt V aus Uscharamin nachgewiesen werden ($R_F = 0.85$).

2.4.5-Trimethyl-2-äthyl-Δ³-thiazolin (IX)

Das Thiazolin IX wurde nach der Vorschrift von F. ASINGER¹²⁾ hergestellt. Sdp.₁₀ 68–69°.

$C_8H_{15}NS$ (157.3) Ber. C 61.20 H 9.63 N 8.95 S 20.4

Gef. 61.72 9.40 8.97 20.8

a) Entschwefelung bei bestmöglichem Ausschluß von Wasser: 2.79g Thiazolin IX in 200ccm absol. Dioxan wurden mit 103g neutralem, wasserfreiem Raney-Nickel 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Basen wurden mit Stickstoff in verd. Salzsäure getrieben. Nach

¹³⁾ G. HESSE und K. BREIG, Liebigs Ann. Chem. **592**, 120 (1955).

dem Abfiltrieren und Auswaschen des Nickels mit absol. Dioxan wurden 260ccm farblose Lösung für die folgenden Bestimmungen erhalten.

Amine: In der vorgelegten Waschflasche fand sich nur *Ammoniak* (Tetraphenylborat Schmp. 215°). Ein Teil der Reaktionslösung wurde mit Salzsäure eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und mit Kalignost gefällt. Tetraphenylborat Schmp. 148°, im Gemisch mit dem Derivat aus *Di-sek.-butyl-amin* Schmp. 149°. Ausbeute 16% d. Th.

Das Amin wurde auch papierchromatographisch als Hydrochlorid identifiziert (Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:2.5, entwickelt mit Ninhydrin): $R_F = 0.76$ (*Di-sek.-butyl-amin* $R_F = 0.76$), kein anderes Amin. Die quantitative Bestimmung von Ammoniak und *Di-sek.-butyl-amin* wurde indirekt durchgeführt. Dazu wurden beide aus alkalischer Lösung mit Wasserdampf übergetrieben und in verd. Salzsäure aufgefangen. Der Säureverbrauch ergab die Gesamtausbeute an Basen (94% d. Th.). Durch Eindunsten und Trocknen erhält man das Gewicht der Hydrochloride. Aus dem Cl^- -Gehalt (nach VOLHARD titriert) läßt sich das Mengenverhältnis der beiden Stoffe berechnen: Gef. NH_3 79%, $C_8H_{19}N$ 21%.

Butanon wurde in 20ccm der Reaktionslösung als 2.4-Dinitro-phenylhydrazon bestimmt. Schmp. 108°, in Mischung mit dem Derivat des Methyläthylketons (110°) bei 109°. Die Identität wurde papierchromatographisch (Formamid-Papier, Isoamyläther) bestätigt. Ausbeute 200mg (0.59 Mol aus 1 Mol IX).

Butanol (2). 20ccm der Reaktionslösung wurden mit 0.4ccm konz. Salzsäure versetzt und destilliert, das Destillat wurde mit 20ccm BECKMANNscher Mischung (6g $K_2Cr_2O_7$, 5g konz. Schwefelsäure und 30ccm Wasser) 1½ Stdn. bei 60° oxydiert. Nach dem Abstumpfen der Säure wurde wieder destilliert und wie oben mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin gefällt, wobei 299mg Butanon-dinitrophenylhydrazon erhalten wurden. Die Differenz gegenüber dem vorigen Versuch (99mg) entspricht dem Butanol, also 0.28 Mol aus 1 Mol IX.

b) *Entschwefelung von IX in Anwesenheit von Wasser:* Der Versuch wurde ebenso und mit den gleichen Substanzmengen wie bei a) durchgeführt, jedoch in Dioxan/Wasser 3:1. Papierchromatographisch konnte kein Amin gefunden werden. In einem ähnlichen Ansatz wurden bei 93.5% Gesamtausbeute an flüchtigen Basen durch die indirekte Analyse (s. o.) 100% d. Th. an Ammoniak bestimmt.

Uscharidin (1) und *Raney-Nickel*: 45mg reinstes 1 und 0.6g Nickel (alkalifrei) wurden in 2.4ccm Dioxan/Wasser (3:1) im Wasserstoffstrom 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde filtriert und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in folgenden 4 Systemen papierchromatographisch auf Butenolide untersucht: 1) Formamid/Methylenchlorid, 2) Formamid/Chloroform, 3) Formamid/Chloroform-Tetrahydrofuran (1:1), 4) Octanol/Wasser. Alles Uscharidin war verschwunden. Festgestellt wurden Calotropagenin, Calotropagenin-säure-(19) und wenig Calotropin (ca. 1%).

Resynthese des Uscharins

2g *Uscharidin* (1) und 1g *Dihydroxydithian*¹⁴⁾ werden in 80ccm Methanol gelöst. Man setzt 20ccm wäbr. Ammoniak zu und leitet in der Kälte NH_3 -Gas bis zur Sättigung ein. Über Nacht färbt sich der Ansatz hellbraun. Von einigen schwarzen Flocken wird abfiltriert und i. Vak. zur Trockne gedampft. Das ockerfarbene Pulver wird zerrieben und mit Chloroform ausge-

¹⁴⁾ G. HESSE und I. JÖRDER, Chem. Ber. 85, 924 (1952).

kocht (2 Stdn.). Diese Operation muß wiederholt werden, um ein aus Ammoniak und Dihydroxydithian gebildetes Nebenprodukt unlöslich zu machen. Die Chloroformlösung wird dann eingengt und in einer Säule an 300g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I) adsorbiert. Die Elution geschah nach folgendem Schema:

Fraktion	ccm	Lösungsmittel	Gewicht (mg)	Uscharin	Iso-uscharin	Uscharidin	unbekannte Substanz
1	950	CHCl ₃ /C ₆ H ₆ (7:3)	—	—	—	—	—
2	300	CHCl ₃ /C ₆ H ₆ (9:1)	—	—	—	—	—
3	1500	CHCl ₃	743	+++	+	—	(+)
4	500	CHCl ₃ (2% CH ₃ OH)	290	++	++	+	+
5	600	CHCl ₃ (5% CH ₃ OH)	203	—	+	++	+++
6	600	CHCl ₃ (5% CH ₃ OH)	123	—	—	—	+++
7	800	CH ₃ OH	222	—	—	—	+

Die unbekannte Substanz, die bei der Papierchromatographie am Start zurückbleibt, ist vielleicht Uscharidin-ammoniakat. Die Papierchromatographie wurde mit Benzol/Chloroform (3:7) an Formamid-imprägniertem Papier zusammen mit Vergleichspräparaten durchgeführt.

In der Hoffnung, das vermutete Iso-uscharin zu erhalten, wurden die Fraktionen 4 und 5 vereinigt, eingedampft und noch zweimal an Aluminiumoxyd chromatographiert. Der Stoff konnte angereichert und von allen anderen Butenoliden befreit werden, kristallisierte aber nicht. Sein *R*-Wert, bezogen auf den des Uscharins, ist 0.56. Die Menge ist sehr gering. Kleine Mengen Uscharinfraktion wurden mit Fraktion 3 vereinigt.

Zwei Drittel der Fraktion 3 wurden erneut an Aluminiumoxyd chromatographiert. Mit reinem Chloroform konnte kein Uscharin ausgewaschen werden, erst bei Zusatz von 5% Methanol kam die gesamte Menge als gelb gefärbte Lösung durch. Ihr Rückstand kristallisierte noch nicht. Er wurde 4mal mit Aceton aufgenommen, mit Aktivkohle aufgeköcht, filtriert und wieder eingedampft. Aus der farblos gewordenen Lösung kristallisierten dann 39.5mg (2.1% d. Th.) einer Substanz mit dem *R_F*-Wert des *Uscharins* aus, Zers.-P. 266°. Nochmal aus Aceton, Zers.-P. 268°.

C₃₁H₄₁NO₈S (587.3) Ber. C 63.55 H 7.03 N 2.38 S 5.45
Gef. 62.72 6.82 2.74 5.15

Ein drittes Mal aus Aceton umkristallisiert: Zers.-P. 268 (Gef. C 63.59 H 7.04).

Das UV-Spektrum in absol. Äthanol ließ keine über die üblichen Meßfehler hinausgehenden Abweichungen vom Naturprodukt erkennen. Die IR-Spektren, in KBr aufgenommen, stimmen ebenfalls überein.

SONDERDRUCK AUS
JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Über afrikanische Pfeilgifte, XIII

REDUKTINSÄUREN UND VERWANDTE STOFFE
AUS HERZGIFTEN VON CALOTROPIS PROCERA L.

VON GERHARD HESSE, HASSO HERTEL und KONRAD MIX

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Liebigs Ann. Chem. **625**, 174—183 (1959)

VERLAG CHEMIE · GMBH · WEINHEIM/BERGSTR.

Über afrikanische Pfeilgifte, XIII¹⁾REDUKTINSÄUREN UND VERWANDTE STOFFE
AUS HERZGIFTEN VON CALOTROPIS PROCERA L.von GERHARD HESSE, HASSO HERTEL und KONRAD MIX²⁾

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Eingegangen am 28. März 1959

Durch Pyrolyse verschiedener Calotropis-Herzgifte werden Reduktinsäuren oder nahe verwandte, isomere Stoffe erhalten. Strukturformeln dafür werden abgeleitet und einige Umlagerungen besprochen.

In der I. Mitteilung³⁾ ist berichtet worden, daß bei der Pyrolyse von Calotropin Methylreduktinsäure (IIc) entsteht. Sie wurde später auch aus Calactin⁴⁾ und Calotropinsäure-(19)¹⁾ erhalten. Synthese⁵⁾ und weitere Bearbeitung⁶⁾ der isomeren Methylreduktinsäuren offenbarten Unterschiede gegenüber dem Abbauprodukt, zu deren Klärung größere Mengen von Calotropin notwendig waren, als damals zur Verfügung standen.

Es zeigte sich nun, daß bei der Pyrolyse in allen Fällen zwei flüchtige Stoffe gebildet werden⁷⁾. Einer davon ist optisch inaktiv und mit synthetischer Methylreduktinsäure in jeder Hinsicht identisch. Die andere, optisch aktive Verbindung aber ist kein *aci*-Reduktion. Sie ist mit Lauge oder TILLMANS-Reagenz nicht titrierbar. Sie hat die gleiche Summenformel und wird sowohl durch Erhitzen als auch unter kurzer Einwirkung von warmer Lauge rasch und quantitativ in Methylreduktinsäure umgelagert. Für sie wird im folgenden die Bezeichnung *Herzgift-Methylreduktinsäure* (HMRS) verwendet.

Heute sind wir über die Struktur des „Zuckers“ im Calotropin (I), aus dem die HMRS stammt, recht gut unterrichtet⁸⁾. Deshalb wurde versucht, aus dem Bau der Muttersubstanz auf ihre Struktur zu schließen und diese Schlüsse durch weitere Ver-

¹⁾ XII. Mitteilung: G. HESSE, W. GEIGER und G. LETTENBAUER, Liebigs Ann. Chem. **625**, 167 (1959).

²⁾ K. MIX, Dissertation Univ. Erlangen 1958.

³⁾ G. HESSE und F. REICHENEDER, Liebigs Ann. Chem. **526**, 252 (1936).

⁴⁾ G. HESSE, L. J. HEUSER, E. HÜTZ und F. REICHENEDER, Liebigs Ann. Chem. **566**, 130 (1950).

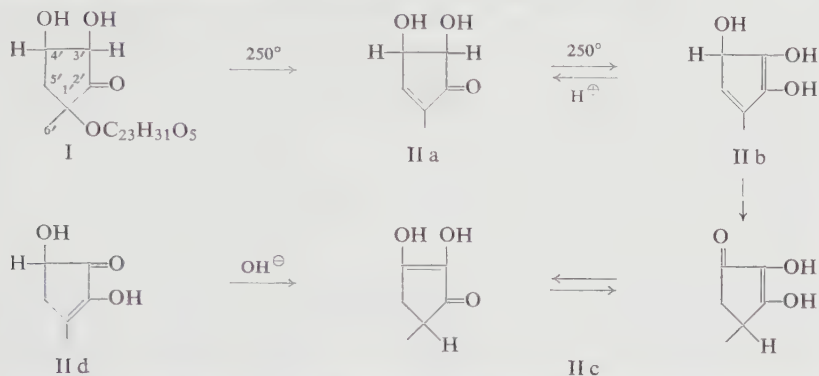
⁵⁾ IV. Mitt.: G. HESSE und K. W. F. BÖCKMANN, Liebigs Ann. Chem. **563**, 37 (1949).

⁶⁾ G. HESSE, F. EXNER und H. HERTEL, Liebigs Ann. Chem. **609**, 57 (1957).

⁷⁾ G. HESSE und H. HERTEL, Angew. Chem. **69**, 61 (1957).

⁸⁾ XI. Mitt.: G. HESSE und W. GEIGER, Liebigs Ann. Chem. **625**, 161 (1959).

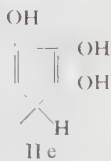
suche zu prüfen. Die Zersetzung des Calotropins in der Hitze kann in Analogie zur Spaltung der „Boraxsäure“⁹⁾ folgendermaßen formuliert werden:



Die Formel IIa kann aber die chemischen Eigenschaften der HMRS und ihr UV-Spektrum nicht vollständig erklären. Die blaue FeCl₃-Reaktion, die sofort eintritt und dann durch Reduktion des dreiwertigen Eisens langsam verblaßt, fordert mindestens eine enolische Gruppe. Auch Diazomethan reagiert ohne Verzögerung. Das Reaktionsprodukt gibt keine Enolreaktion mehr, ist also frei von Ausgangsmaterial. Eine Umlagerung tritt bei der Methylierung nicht ein, denn das UV-Spektrum behält seine Form bei und ist nur um 12m μ hypsochrom verschoben, was man auch bei den Monomethyläthern der Methylreduktinsäure (IIc) und Isomethylreduktinsäure (IIId) findet; sogar der absolute Betrag der Wellenlängenverschiebung ist annähernd der gleiche. Der Äther der HMRS wird durch Perjodsäure oxydiert. Er muß also noch eine freie Hydroxylgruppe haben, die neben einer Hydroxylgruppe oder Ketogruppe steht. Ein Stoff IIa würde mit Diazomethan allenfalls an dem Hydroxyl neben der Carbonylgruppe reagieren, aber kaum sehr rasch, und der gebildete Äther wäre dann beständig gegen Perjodsäure.

Schon bei der ersten Begegnung mit der HMRS war ihre außerordentliche Luftempfindlichkeit aufgefallen. Sie ist weit größer als bei allen bekannten Reduktionen. Anderen Oxydationsmitteln gegenüber steht die HMRS aber weit zurück. Sie ist nicht imstande, FEHLINGSche Lösung, TILLMANS-Reagenz oder Methyleneblau in der Kälte anzugreifen. Das Oxydationsprodukt ist auch von anderer Art. Bei den Reduktionen gelingt es fast immer, die Oxydation mit Schwefelwasserstoff rückgängig zu machen. Hier ist es unmöglich. Aus diesem Grunde ist es bisher auch noch nicht gelungen, einen Weg zur papierchromatographischen Kennzeichnung der HMRS zu finden.

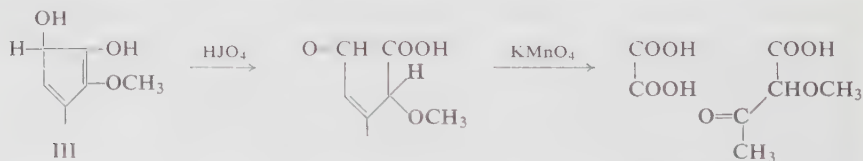
In einer früheren Mitteilung⁵⁾ war zur Erklärung aller dieser auffallenden Eigenschaften die Struktur IIe in Betracht gezogen worden, die an das ebenfalls luft-



⁹⁾ VII. Mitt.: G. HESSE und G. LEFFENBAUER, Liebigs Ann. Chem. **623**, 142 (1959).

empfindliche Pyrogallol erinnert. Aber auch eine andere Cyclopentadien-Struktur, nämlich IIb, könnte aus IIa durch Enolisation der Ketogruppe entstehen, ohne daß die optische Aktivität und die konjugierte Lage der Doppelbindungen aufgegeben werden. Man muß IIb als eine thermodynamisch instabile Hochtemperaturform ansehen, denn sie wird nur erhalten, wenn sie sich an einer kalten Oberfläche unmittelbar kristallisiert aus dem Dampf abscheiden kann. Es ist bei Keto-Enol-Gleichgewichten oft beobachtet worden, daß die Enolform im Dampf angereichert ist. Einen recht gut vergleichbaren Fall haben wir kürzlich beim *aci*-Redukton des Cycloheptans¹⁰⁾ aufgefunden. Nach Entstehung und Eigenschaften ist IIb heute der beste Ausdruck für die Struktur der sehr leicht veränderlichen Herzgift-Methylreduktinsäure.

Die Luftyxydation ist dann als Peroxydbildung dieses dafür bekannten Ringsystems an C-4' plausibel. Es ist zu erwarten, daß sie nicht zu einem leidlich beständigen Triketon führt, das wieder reduziert werden kann, sondern in raschen Folgereaktionen zu sauren Abbauprodukten. Die Reaktion mit Diazomethan läßt theoretisch zwei isomere Monomethyläther und einen Dimethyläther voraussehen. Es spricht für die vermutete Struktur, daß auch das Methylierungsprodukt noch luftempfindlich ist, ganz im Gegensatz zu den Äthern der Reduktone. Es konnte daher nicht analysenrein erhalten werden. Durch Perjodsäure werden 72% gespalten. Für diesen Teil, die Hauptmenge, kommt Struktur III in Frage. Entsprechend der erwarteten Umsetzung



entsteht ein Stoff, der in sodaalkalischer Lösung reichlich Permanganat verbraucht. Es bilden sich mehrere Carbonylverbindungen, die bisher nicht identifiziert werden konnten. Aceton, das aus einem Derivat der *Isomethylreduktinsäure* zu erwarten wäre, ist aber nicht darunter.

Der Äther der HMRS (hauptsächlich III) gibt weder in wäßriger noch in methanolischer Lösung eine FeCl_3 -Reaktion. Wir führen das darauf zurück, daß die zur Chelatbildung erforderliche Gruppe fehlt. Auch bei den Estern der Reduktone und bei Enolformen „*trans*-fixierter“ β -Diketone¹¹⁾ bleibt sie aus.

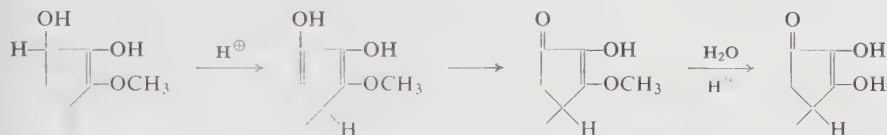
Fast verwirrend ist die Neigung der Herzgift-Methylreduktinsäure zu *Umlagerungen*. Beim Erhitzen unter Kohlendioxyd auf 175° erhält man in 10 Minuten vollständig Methylreduktinsäure. Diese Reaktion findet natürlich auch bei der Pyrolyse der Herzgifte (250) statt und erklärt die gleichzeitige Bildung der beiden Stoffe. Sie ist nicht

¹⁰⁾ G. HESSE und F. URBANEK, Liebigs Ann. Chem. **604**, 47 (1957).

¹¹⁾ H. v. EULER und B. EISTERT, *Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate*, Stuttgart 1957, S. 16.

umkehrbar. Methylreduktinsäure destilliert im Hochvakuum bei 170° , ohne beim Abschrecken der Dämpfe auch nur eine Spur der charakteristischen Kristalle von HMRS zu geben. Auch Laugen lagern die freie HMRS leicht und quantitativ in Methylreduktinsäure um. Der seinerzeit³⁾ durchgeführte Abbau schließt diese Umlagerung ein, denn er beginnt mit einer Silberoxyd-Oxydation.

Anders verläuft die Säurebehandlung. Der gebildete Stoff, der nur papierchromatographisch nachgewiesen wurde, ist sowohl von HMRS wie von Methylreduktinsäure verschieden und gibt auch mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein eigenes Derivat. Silbernitrat-Lösung wird nicht reduziert, und die WEYGAND-Reaktion mit Titantrichlorid¹²⁾ auf Reduktone ist negativ, doch färbt er alkalische Triphenyltetrazoliumchlorid-Lösung rot. Dies ist das Verhalten eines Ketols, von dem wir glauben, daß es die Struktur IIa des ursprünglichen Brenzproduktes hat. Merkwürdigerweise gibt der Methyläther der HMRS bei der gleichen Behandlung unter Umlagerung und Verseifung Methylreduktinsäure. Es ist klar, daß bereits der Äther umgelagert wird. Der Vorgang läßt sich folgendermaßen darstellen:



Unter Verschiebung einer Doppelbindung im Ring kann sich der Äther der Methylreduktinsäure bilden. Von ihm ist bekannt, daß er als vinyloger Ester leicht verseift wird. Beim Ketol IIa ist die gleiche Doppelbindung durch die Konjugation zur Carbonylgruppe festgelegt.

Die Neigung der HMRS zu Umlagerungen kommt auch bei der katalytischen Hydrierung zum Ausdruck. Isomethylreduktinsäure (IIId) gibt dabei 93% d. Th. an Carbonylverbindungen, und nach Umsetzung mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin erhält man in der Hauptsache das Osazon vom 1-Methyl-cyclopentan-ol-(3)-on-(2)¹³⁾. Hätte die HMRS eine ähnliche Struktur, etwa IIa, so sollte man es in einer vergleichbaren Ausbeute erhalten. Unter den gleichen Bedingungen gibt sie aber nur 19% d. Th. an Ketonen, und das obengenannte Osazon ist nur ein geringer Teil der Fällung. Daß es überhaupt entsteht, möchten wir auf die Umlagerung der HMRS in IIa während des Versuchs zurückführen.

Entgegen der früheren Auffassung⁵⁾ konnten wir mit Hilfe der Papierchromatographie beweisen, daß die Umsetzungsprodukte von HMRS (IIb) und Methylreduktinsäure (IIc) mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin nicht identisch sind. Isomethylreduktinsäure (IIId) und das saure Umlagerungsprodukt der HMRS (IIa) geben wieder andere Derivate. Sie haben alle die gleiche Zusammensetzung, unterscheiden sich aber ein

¹²⁾ F. WEYGAND und E. CSENDES, Chem. Ber. **85**, 45 (1952).

¹³⁾ K. BREIG, Dissertation Univ. Freiburg/Br. 1951.

wenig in der Farbe und im Schmelzpunkt, deutlich im R_F -Wert und besonders in der Tönung, die sie bei Behandlung mit konz. Ammoniak annehmen. Für alle lassen sich

Strukturformeln angeben; da diese aber nicht bewiesen sind, sollen sie hier nicht gebracht werden. Es ist verständlich, daß ein so schnell wirkendes Reagenz wie Dinitrophenylhydrazin Umlagerungen nicht zum Zuge kommen läßt.

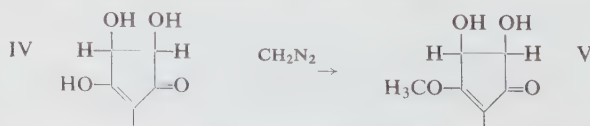
Bei der Pyrolyse des Calotoxins⁴⁾ wurde früher eine der HMRS ähnliche, um ein O-Atom reichere, flüchtige Verbindung aufgefunden und „Oxymethylreduktinsäure“ (OMRS) genannt. Der damals nur vermutete Zusammenhang zwischen beiden Stoffen wird durch ihre Spektren bestätigt. Das UV-Spektrum (Abb. 1) ist praktisch das gleiche.

Selbst die geringe, beim langwelligen Abfall der Kurve auftretende Ausbuchtung beim Übergang von Hexan- zu Äthanollösung stimmt überein. Auch die IR-Spektren sind sehr ähnlich. Beide Stoffe müssen ein konjugiertes System aus einer C=O- und einer C=C-Bindung haben. Auffällig ist aber, daß bei der OMRS die Carbonylbande ausgeprägter ist als

Abbildung 1. „Oxymethylreduktinsäure“
 — in absol. Äthanol
 - - - - in n-Hexan

die der Kohlenstoffdoppelbindung, während es sich bei der HMRS gerade umgekehrt verhält. Wir möchten daraus schließen, daß letztere bei der Messung teilweise in der Carbonylform vorgelegen hat. Von den anderen Reduktionspektren hat nur das der Isomethylreduktinsäure (II_d) im kurzwelligen Gebiet eine große Ähnlichkeit mit diesen beiden, es weicht allerdings im Gebiet der Kombinationsschwingungen stark davon ab.

Die Anwesenheit eines Methylcyclopentan-Systems in der OMRS wird weiter durch das Ergebnis einer C-Methyl-Bestimmung nach KUHN-ROTH und durch die Isolierung von Acetaldehyd bei der „Boraxspaltung“ von Calotoxin gestützt. Die Strukturformel IV hat danach eine hohe Wahrscheinlichkeit. OMRS läßt sich mit Lauge einbasisch scharf titrieren und gibt mit Diazomethan einen Äther:



Dies sind Reaktionen der enolischen Hydroxylgruppe, die durch die Konjugation mit dem Carbonyl in der Säurestärke schon fast an eine Carbonsäure heranreicht. Die

Kohlenstoff-Doppelbindung gibt sich durch eine kräftige Gelbfärbung mit Tetranitromethan zu erkennen. Typische Reduktonreaktionen fehlen; erst in alkalischem Medium werden Silbernitrat und Triphenyltetrazoliumchlorid reduziert. Kupferacetat geht beim Kochen in Cu_2O über. Dieses Verhalten ist bezeichnend für α -Ketole. Autoxydabel ist IV nicht.

Bisher ist es nicht gelungen, die OMRS in ein Redukton umzulagern. Sie destilliert unverändert, und auch unter der Wirkung von Alkali bleiben ihre chemischen Eigenschaften erhalten. Die vorgeschlagene Formel gibt hierfür eine einleuchtende Erklärung, denn für das Anion VI eröffnet sich eine neue Mesomerie, die es wirksamer stabilisiert als die Umlagerung in ein Redukton. Trotzdem bleibt Alkali nicht ohne Wirkung. Es beschleunigt die bereits in wäßriger Lösung langsam eintretende *Racemisierung* außerordentlich, und zugleich ändert sich in beiden Fällen der Schmelzpunkt der Verbindung. Der R_F -Wert ändert sich dabei nicht. Wir möchten die Racemisierung mit der Bildung des Anions in Zusammenhang bringen und weiter schließen, daß die beiden Hydroxylgruppen an C-3' und C-4' *cis*-ständig sind. In diesem Fall entstehen nämlich bei der Rückbildung der OMRS aus den beiden Grenzformen des Anions zwei spiegelbildliche Verbindungen, und die Drehung muß verschwinden, ohne daß an einem Asymmetriezentrum selbst ein Eingriff stattgefunden hat:



Wären die beiden Hydroxyle *trans*-ständig, so würde sich die Konfiguration der Verbindung bei dem gleichen Vorgang nicht ändern, und die optische Drehung müßte erhalten bleiben.

Die Perjodsäureoxydation der OMRS verläuft wie bei vielen anderen ungesättigten Carbonylverbindungen anomal, was sich schon durch die Ausscheidung von freiem Jod zu erkennen gibt. Solange die Vorgänge, die noch untersucht werden, nicht bekannt sind, läßt sich die Reaktion diagnostisch nicht verwerten. 6 Oxydationsäquivalente werden rasch verbraucht; dabei entsteht Kohlendioxyd. In einem darauf folgenden, langsamen Abschnitt werden weitere 8 Äquivalente beansprucht und verschiedene Abbauprodukte gebildet, unter denen Acetaldehyd gefunden werden konnte.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT (ROCHE-Fonds) und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Schmelzpunkte unter 100° wurden im Röhrchen bestimmt, das bei luftempfindlichen Stoffen evakuiert und abgeschmolzen wurde. Für Schmelzpunkte über 100° diente ein Heizmikroskop von H. BOCK, Frankfurt/Main. Alle Angaben sind unkorrigiert. — Die Mikroanalysen wurden,

wenn nicht anders vermerkt, von Frl. HELGA POHNERT am hiesigen Institut ausgeführt. Wir danken ihr für die geleistete Arbeit. Zur Papierchromatographie wurden die Papiere 2043a und b von SCHLEICHER & SCHÜLL verwendet. Zum Nachweis reduzierender Stoffe wurde mit ammoniakalischer Silber-Lösung oder mit einer alkalischen Lösung von Triphenyl-tetrazoliumchlorid besprüht und, wenn nötig, erwärmt. 2,4-Dinitro-phenylhydrazone wurden an Formamid-imprägniertem Papier analysiert. Dazu wurde das Papier durch eine 30-proz. Lösung von Formamid (E. MERCK) in Aceton gezogen und sofort zwischen mehreren Lagen Filtrierpapier abgepreßt. Als Lösungsmittel für die Derivate einfacher Aldehyde und Ketone eignet sich vor allem Diisooamyläther, für schwerer lösliche (Osazone) Benzol, CHCl_3 oder Nitrobenzol. Die R_F -Werte sind an imprägniertem Papier nicht genau reproduzierbar; Substanzen, die verglichen werden sollen, müssen stets im gleichen Versuch zusammen laufen. Die UV-Spektren sind mit dem ZEISS-Universal-Spektrophotometer M4Q II in gereinigtem n-Hexan oder Äthanol aufgenommen.

Pyrolyse von Calotropin und von Calotropin-säure-(19)

Ein Ende eines ca. 50 cm langen Glasrohrs (Durchm. 8 mm) wird zugeschmolzen und zu einer kleinen Kugel aufgeblasen. 3 cm oberhalb wird das Rohr abgeschnitten. In die Kugel füllt man mit einem kleinen Trichter die Substanz (ca. 100 mg) ein und schmilzt das vorher abgeschnittene Glasrohr wieder an. Auf diese Weise erhält man eine genaue Einwaage und vermeidet, daß Reste an der Wand haften bleiben und später die Brenzprodukte verunreinigen. Nun wird das Rohr entsprechend Abb. 2 gebogen und an die Ölpumpe angeschlossen.

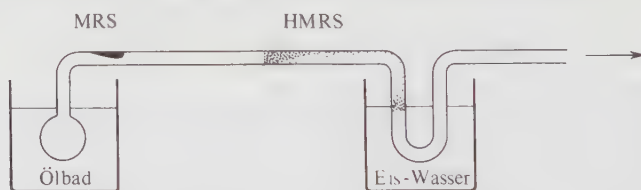


Abbildung 2. Anordnung für die Pyrolyse

Das Ölbad, in das die Kugel taucht, wird bei 0.01 Torr rasch auf 250° erhitzt. Sobald das Calotropin unter Zersetzung schmilzt, erscheinen in dem gekühlten U-Rohr und oft schon etwas vorher die schönen Kristalle der „Herzgift-Methylreduktinsäure“ (HMRS). Dicht hinter der ersten Biegung scheidet sich später das gelbe bis hellbraune „Brenzöl“ ab, das fast reine Methylreduktinsäure (MRS) ist. Nach wenigen Minuten ist die Spaltung beendet. Die HMRS wird dann durch Erwärmen mit einem heißen Luftstrom vollends in das U-Rohr getrieben und das Brenzöl durch vorsichtiges Fächeln mit einer kleinen Flamme eine kurze Strecke vordestilliert und dadurch von hochgespritztem Brenzrückstand befreit. Nun wird i. Vak. abgeschmolzen, und zwar zuerst vor dem U-förmigen Stück und hernach hinter diesem.

Zur Bestimmung der Ausbeuten wurde das Brenzöl mit Jod titriert, die HMRS ausgewogen. 31.6, 96.3, 96.5 mg *Calotropin* $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_9 \cdot \text{CHCl}_3$ (652.0) gaben 8.18, 9.61, 9.19 mg HMRS (IIb) $\text{C}_6\text{H}_2\text{O}_3$ (128.1) und 4.99, 6.59, 6.72 mg Methylreduktinsäure (IIc) $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$ (128.1). Gesamt-ausbeute an Methylreduktinsäuren: 82, 86, 85 % d. Th. Bei größeren Ansätzen sinkt sie wesent-

lich ab, weil die Wärmeübertragung in der schaumigen Schmelze nicht gut ist. — 59.8, 43.6, 50.8 mg *Calotropin-säure*-(19) $C_{29}H_{40}O_{10} \cdot CHCl_3$ (668.0) gaben 4.76, 3.44, 3.92 mg IIb und 2.37, 1.67, 1.92 mg IIc. Gesamtausbeute an Methylreduktinsäuren: 63, 61, 60% d. Th.

Das Brenzöl wurde ohne weitere Reinigung analysiert. *Methylreduktinsäure*:

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 55.96 H 6.25

Papierchromatographie: Butanol Eisessig Wasser (4:1:5), R_F = 0.76; Phenol/Wasser, R_F = 0.77. Synthetische Methylreduktinsäure⁷⁾ gibt die gleichen Werte. Das Brenzöl kristallisiert langsam durch, wenn es mit synthetischer Methylreduktinsäure angeimpft wird. An feuchter Luft kristallisiert das *Hydrat*, Schmp. und Mischschmp. 48°.

Herzgift-Methylreduktinsäure

Herzgift-Methylreduktinsäure (IIb), von W. GEIGER nach dem beschriebenen Verfahren aus *Calotropin-säure*-(19) erhalten (33 mg), wurde unter CO_2 aus Benzol umkristallisiert (große Verluste) und bei 40–50 0.01 Torr sublimiert. Farblose, derbe Kristalle, die an der Luft zerfließen. Schmp. 83.5° (unter CO_2 im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.31 56.41 H 6.42 6.51

Spezif. Drehung: Präparat aus *Calotropin* (5.41 mg in 0.994 ccm Methanol) $[\alpha]_D^{20} = +134 \pm 2.4$; aus *Calotropin-säure*-(19) (6.85 mg in 1.0 ccm Methanol) $[\alpha]_D^{25} = +146 \pm 3.4$. Die mäßige Übereinstimmung führen wir auf die außerordentliche Luftempfindlichkeit der Substanz zurück.

Katalytische Hydrierung: 19.5 mg IIb in 2 ccm Äthanol/Wasser (1:1) wurden mit 1 mg PtO_2 (nach ADAMS) hydriert. Aufnahme 2 Mol H_2 (in 30 Min.). 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in salzsaurer Lösung fällt aus dem Filtrat rote Flocken, 14 mg (19% d. Th., ber. auf das Dinitrosoazon des Methylcyclopentanolons, das papierchromatographisch neben anderen Stoffen nachgewiesen wurde). Isomethylreduktinsäure (IIc) gibt unter den gleichen Bedingungen eine reichliche Fällung (93% d. Th.), die hauptsächlich das gleiche Dinitro-azon des 1-Methyl-cyclopentan-ol-(3)-ons-(2) enthält; Darstellung s. u.

1-Methyl-cyclopentan-ol-(3)-on-(2). 20.0 g „MEYERFELD-Körper“⁷⁾ in 200 ccm Wasser wurden mit 2 g Pd katalytisch hydriert. Aufnahme in 3 Stdn. 3840 ccm H_2 (96% d. Th.). Das Filtrat wurde 8 Stdn. mit Äther extrahiert und der Ätherrückstand i. Vak. destilliert. Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp.₁₁ 81°. Ausbeute 17.5 g (86% d. Th.).

$C_6H_{10}O_2$ (114.1) Ber. C 63.13 H 8.83 Gef. C 63.03 H 8.75

Polymeres: Beim Stehenlassen kristallisiert das Öl langsam durch. 3 mal aus Aceton, farblose Kristalle, Schmp. 115–130°.

$(C_6H_{10}O_2)_x$ (114.1)_x Ber. C 63.13 H 8.83 Mol.-Gew. 228 (x = 2)
Gef. 63.08 8.71 274 269

Die Molekulargewichtsbestimmung wurde kryoskopisch in Eisessig durchgeführt.

α -Methyl-glutarsäure. Eine Lösung von 4.0 g des monomeren Ketols wurde mit 50 ccm 2n Na_2CO_3 -Lösung vermischt und unter Kühlung mit 100 ccm gesättigter $KMnO_4$ -Lösung versetzt. Nach mehrstündigem Stehenlassen wurde vom MnO_2 abgesaugt, das Filtrat ange-

säuert und mit Äther gründlich ausgezogen. Das nach dem Abdampfen des Äthers zurückbleibende Öl kristallisierte beim Anreiben. Die Dicarbonsäure wurde 2mal umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. mit α -Methyl-glutarsäure 77. Äquiv.-Gew.: Ber. 73.1 Gef. 75.2.

Methyläther der HMRS: 10mg IIb wurden in 1ccm Methanol gelöst, 1 Tropfen Wasser zugegeben und mit 3ccm ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Die N_2 -Entwicklung setzte sofort ein. Am nächsten Tag wurde abgedampft und das zurückbleibende, bräunliche Öl für die meisten Versuche unmittelbar verwendet. Zur Aufnahme des UV-Spektrums wurde i. Hochvak. destilliert.

Oxydation mit Perjodsäure: 16.47, 16.55, 16.34mg HMRS (IIb) wurden veräthert und wie vorstehend aufgearbeitet. Jeder Ansatz wurde in 5ccm Wasser mit 1ccm 2*n* H_2SO_4 angesäuert und mit 73.9mg $NaJO_4$ in 10.00ccm Wasser versetzt. Nach 3stdg. Stehenlassen im Dunkeln wurde KJ-Lösung zugegeben und das ausgeschiedene Jod mit $Na_2S_2O_3$ titriert: 71, 72, 72% d. Th. Umsatz.

Ein gleichartiger Ansatz mit 29mg HMRS wurde nach der Perjodsäureoxydation mit Lauge neutralisiert, dann 5ccm 2*n* Na_2CO_3 -Lösung und 36mg $KMnO_4$ in wenig Wasser zugegeben. Sofort schied sich reichlich MnO_2 ab. Das Filtrat wurde mit Schwefelsäure kongosauer gemacht, 5ccm wurden abdestilliert und mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin gefällt. Das Papierchromatogramm der Fällung gab mehrere Flecken; der des Aceton-dinitrophenylhydrazons war nicht darunter.

Umlagerungen der HMRS: a) Eine Probe IIb wurde unter CO_2 in ein Glasrohr eingeschmolzen und 10 Min. in ein 175° heißes Ölbad eingehängt. Die hellbraune Schmelze erstarrte nach dem Erkalten nicht. Sie gab Reduktonreaktionen. Papierchromatographie mit Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:5) und Phenol/Wasser (wäßrige Phase) ergab als einziges Produkt Methylreduktinsäure.

b) Eine Probe IIb wurde in 1*n* NaOH gelöst und 2 Min. auf 100° erhitzt. Auch hier wurde Methylreduktinsäure wie oben nachgewiesen.

c) Eine Probe IIb wurde in 2*n* H_2SO_4 gelöst und unter CO_2 2 Stdn. auf 100° erhitzt. Der dabei entstehende Stoff (IIa) gibt zwar mit Triphenyltetrazoliumchlorid Rotfärbung, doch ist die Reaktion mit $TiCl_3$ nach WEYGAND¹²⁾ negativ, und auch Silbernitrat-Lösung wird nicht reduziert. Die R_F -Werte sind verschieden von Methylreduktinsäure (IIc) und Isomethylreduktinsäure (IId):

Butanol/Eisessig/Wasser	IIa 0.65	IIc 0.76	IId 0.69
Phenol/Wasser	IIa 0.89	IIc 0.77	IId —

Der Äther III der HMRS, nach c) behandelt, gibt eindeutig Methylreduktinsäure (IIc).

Derivate mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin (vgl. Tab. I): Proben der 4 Isomeren wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer heiß gesättigten Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 1*n* HCl 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Niederschläge aus IIb, IIc und IId wurden auf früher angegebene Art gereinigt. Die R_F -Werte wurden in Dimethylformamid/konz. Ammoniak (6:4) aufsteigend bestimmt. Die in der letzten Spalte der Tabelle angegebene Farbe entsteht unter der Einwirkung des Ammoniaks und verblaßt beim Trocknen; sie ist besonders charakteristisch.

Tabelle 1. Umsetzungsprodukte mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin

Derivat von	Farbe der Kristalle	Schmp.	Mischschmp.	R_F	Farbe mit NH_3
IIa	—	—		0.91	braun
IIb	zinnoberrot	232°	220°	0.80	lila
IIc	bordeauxrot	230°		0.72	himmelblau
IId	rot	235°		0.77	rotbraun

Oxymethylreduktinsäure

„Oxymethylreduktinsäure“ (OMRS, IV) wurde aus Calotoxin nach der früher gegebenen Vorschrift⁴⁾ mit ca. 35 % der theoretischen Ausbeute erhalten. Schmp. wechselnd (siehe unten); R_F 0.69 in Butanol/Eisessig/Wasser (4:1:2.5).

$C_6H_8O_4$ (144.1)	Ber. C 50.00	H 5.60	(C)- CH_3 10.41	Äquiv.-Gew. 144.1
	Gef. 50.14	49.71	5.71 5.56	11.23 144.2

Die C-Methylbestimmung nach KUHN-ROTH wurde bei A. BERNHARDT in Mülheim-Ruhr ausgeführt. 1. Präparat: Schmp. 82–85°, $[\alpha]_D^{25} = +17.7 \pm 1.3^\circ$ (Wasser); die gleiche Lösung nach 3 Tagen $[\alpha]_D^{25} = +12.0 \pm 2.1^\circ$. 2. Präparat: Schmp. 125°, $[\alpha]_D^{25} = +94.5^\circ$ (9.0 mg in 1 ccm Methanol). — Die wäßrige Lösung vom 1. Präparat wurde mit 0.05 *N* NaOH schwach basisch gestellt und nach 30 Sek. mit der gleichen Menge 0.05 *N* HCl wieder angesäuert. $[\alpha]_D^{25} = \pm 0^\circ$. In den Reaktionen und im R_F -Wert konnte keine Veränderung festgestellt werden.

Reaktionen der OMRS: Neutrale $AgNO_3$ -Lösung wird in der Kälte nicht oder nur sehr langsam reduziert, TILLMANS-Reagenz in Gegenwart von Natriumacetat nur sehr langsam, in saurem Medium gar nicht. Triphenyltetrazoliumchlorid in soda-alkalischer Lösung wird erst in der Hitze reduziert. Die WEYGAND-Reaktion mit $TiCl_3$ ist negativ. Tetranitromethan gibt intensive Gelbfärbung. Kupfer(II)-acetat wird zu Cu_2O reduziert. Mit $FeCl_3$ in Wasser erhält man eine mindestens 24 Stdn. beständige, blauviolette Farbreaktion, in Methanol ebenfalls eine tiefblaue Färbung, die aber gegen überschüssiges $FeCl_3$ und gegen Luft empfindlich ist. OMRS ist auch an der Luft wochenlang beständig.

Oxydation mit Perjodsäure: 40.7 mg OMRS (0.28 mMol) wurden in Wasser gelöst und mit 1.83 mMol Perjodsäure versetzt, dann auf 50 ccm aufgefüllt. Gleich beim Zusammengeben der Komponenten schied sich Jod aus, dessen Farbe innerhalb von 5 Min. wieder verschwand. Mit Barytwasser konnte CO_2 nachgewiesen werden. Nach 10 Min. waren 6.01 Oxydationsäquiv./Mol OMRS verbraucht, nach 20 Stdn. 8.11, nach weiteren 3 Tagen ca. 9. Eine nach 10 Min. entnommene Probe gab mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin ein Osazon (R_F 0.6 in Formamid/Nitrobenzol; Blaufärbung mit Lauge). Außer CO_2 konnten keine kleinen Bruchstücke gefunden werden. Nach 20 Stdn. war die osazonbildende Substanz nicht mehr nachweisbar, dafür Acetaldehyd und Essigsäure.

SONDERDRUCK AUS
CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

GERHARD HESSE und KONRAD MIX

Ungewöhnlich verlaufende Oxydationen mit Perjodsäure, I

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

Chem. Ber. 92. Jahrg., 1959

Nr. 10, Seiten 2427—2434

GERHARD HESSE und KONRAD MIX¹⁾

Ungewöhnlich verlaufende Oxydationen mit Perjodsäure, I

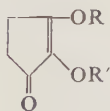
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen

(Eingegangen am 31. März 1959)

Bei Reduktonen und einigen α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen wird eine anomal verlaufende Perjodsäure-Oxydation gefunden, die an der Kohlenstoff-Doppelbindung angreift. Perjodsäure wird dabei teilweise zu freiem Jod reduziert. Einige neue Derivate der Reduktinsäure werden beschrieben.

Bei der Perjodsäure-Oxydation von Reduktonen machten wir die überraschende Feststellung, daß vorübergehend freies Jod ausgeschieden wird. Bald fanden sich noch andere wesentliche Abweichungen von dem gewohnten Bild dieser Reaktion²⁾, die eine genauere Untersuchung reizvoll machten.

Den ersten Einblick gab die Anwendung auf Reduktinsäure (I) und ihre Äther (II–IV).



I: $R = R' = H$

II: $R = CH_3$; $R' = H$

III: $R = H$; $R' = CH_3$

IV: $R = R' = CH_3$

Nach den geltenden Vorstellungen sollte nur die freie Säure I zu α -Keto-glutar-säure oxydiert werden. Ihr „Ester“ II könnte, vielleicht aus der Diketonform heraus,

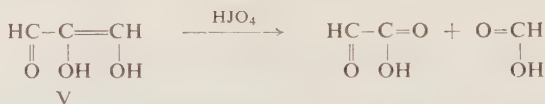
¹⁾ Dissertat. K. MIX, Univ. Erlangen 1958.

²⁾ M. L. MALAPRADE, Bull. Soc. chim. France **1937**, 906; E. L. JACKSON, Org. Reactions **II**, 341, New York 1944.

α -Methoxy-glutarsäure geben. Die beiden anderen Äther würden nicht angegriffen, da sie keine freien Hydroxyl- und Ketogruppen in α -Stellung zueinander haben. Tatsächlich gaben aber die Verbindungen I und II sehr schnell und in fast quantitativer Ausbeute α -Keto-glutarsäure, III daneben noch Bernsteinsäure-halbaldehyd, während IV in 30 Stdn. nicht angegriffen wurde. Mit der Bildung von Ketosäuren stimmt die Sauerstoffbilanz der Reaktion überein. Alle drei Stoffe verbrauchen genau 4 Äquivalente Oxydationsmittel. Normale α -Diketone werden unter Verbrauch von 2 Oxydationsäquivalenten zu 2 Moll. Säure gespalten.

Vom Redukton des 6-Rings, dem Dihydropyrogallol, wird eine Spaltung mit Natriumperjodat berichtet, bei der sich ebenfalls vorübergehend Jod ausschied. Man erhielt aber nicht α -Keto-adipinsäure, sondern Glutarsäure und Kohlendioxyd³⁾, was möglicherweise auf das höhere p_H zurückzuführen ist.

Die Reaktion ist aber nicht auf cyclische Verbindungen beschränkt. Unter den gleichen Erscheinungen wird Trioseredukton (V) zu Glyoxylsäure (97% d. Th.) und Ameisensäure oxydiert.



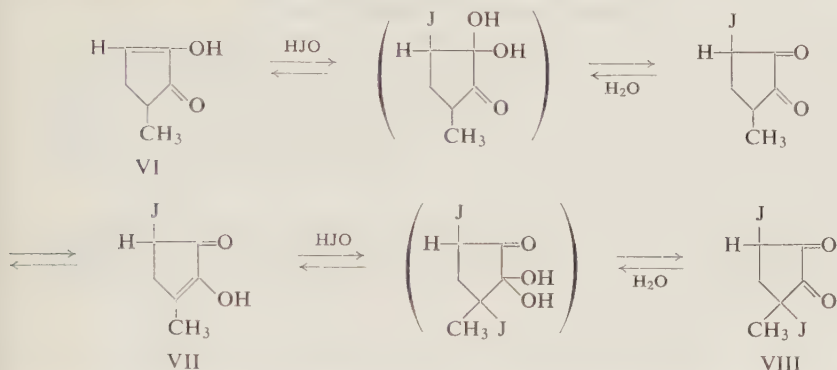
Es wurde dann gefunden, daß auch enolisierte α - und β -Diketone in der gleichen Weise reagieren. Besonders eingehend haben wir den „Meyerfeld-Körper“, enolisiertes 1-Methyl-diketo-cyclopentan (VI), untersucht. Der Angriff verläuft wieder unter Jodausscheidung und Verbrauch von 4 Oxydationsäquivalenten etwas langsamer als bei den bisher genannten Verbindungen. Statt α -Methyl-glutarsäure, die man erwartet, wurden zwei Oxocarbonsäuren erhalten, deren Struktur aus Materialmangel nicht geklärt werden konnte; in sehr geringer Menge konnte außerdem Lävulinsäure papierchromatographisch nachgewiesen werden. In diesem speziellen Fall verläuft die Reaktion nicht ohne Komplikationen. Sie wurden offenbar, als einmal das Diketon in großem Überschuß vorhanden war. Nach kurzer Zeit schied sich eine kristallisierte Verbindung $\text{C}_6\text{H}_6\text{J}_2\text{O}_2$ aus, die sich als ein Dijod-Meyerfeld-Körper herausstellte. Mit schwefliger Säure ließ sich nämlich das Jod stufenweise wieder entfernen und über einen Monojod-Meyerfeld-Körper (VII) dieser selbst zurück-erhalten.

Für die Bildung zweier Substitutionsprodukte dieser Zusammensetzung kommen nur Jod oder unterjodige Säure in Frage. Mit Jod sind wir weder früher⁴⁾ noch jetzt zu kristallisierten Substitutionsprodukten von VI gekommen. Dagegen haben wir bei verschiedenen Enolen dieser Reihe die umkehrbare Anlagerung von unterhalogenigen Säuren beobachtet und neigen deshalb heute zu der Ansicht, daß uns hier eine Abfangreaktion für in der Reaktion gebildete unterjodige Säure gelungen ist. Der Reaktionsverlauf ist dann folgendermaßen zu deuten, wobei allerdings die Stellung der Jodatome und die Reihenfolge ihrer Einführung nicht streng bewiesen sind.

³⁾ M. L. WOLFROM und J. M. BOBBITT, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2489 [1956].

⁴⁾ G. HESSE und K. BREIG, Liebigs Ann. Chem. **592**, 120 [1955].

Der unsubstituierte Meyerfeld-Körper bevorzugt die Enolform VI⁴⁾. Das erste Jod wird daher in 3-Stellung eintreten. Es ist wahrscheinlich, daß die jodierte Verbindung ebenso wie die chlorierte⁴⁾ und bromierte nun an der anderen Ketogruppe enolisiert und daher Struktur VII hat. Die weitere Jodierung führt dann zu VIII. Die α -Stellung



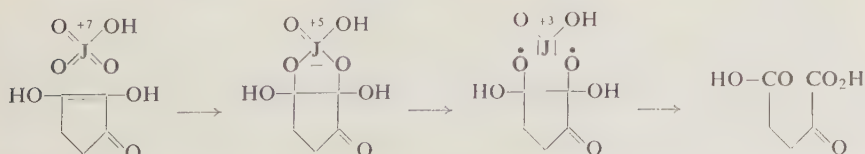
beider Jodatome zu Carbonylgruppen kann man auch daraus schließen, daß VIII aus angesäuerter Kaliumjodidlösung (mehr als 3 Äquivv.) Jod ausscheidet. Beide werden bei der Hydrolyse also überwiegend als J^{2-} -Ion erhalten und durch Wasserstoff ersetzt, nicht durch Hydroxyl.

Cyclopenten-(2)-ol-(2)-on-(1) wird von Perjodsäure ebenfalls jodiert, doch erhält man nur eine Monojodverbindung. Hier bleibt offenbar das Umspringen der Enolisation auf die andere Carbonylgruppe aus⁵⁾, und die Bindung eines zweiten Jods in 3-Stellung ist sterisch behindert. Es ist nicht gelungen, das so erhaltene 3-Jod-cyclopentandion-(1,2) wie die entsprechende Chlor- oder Bromverbindung zur Reduktinsäure zu verseifen. Das Jod löst sich positiv ab und kann nicht durch einen nucleophilen Substituenten verdrängt werden.

Die Jodierung des Meyerfeld-Körpers kann auch mit Jodsäure an Stelle von Perjodsäure erreicht werden. Auch in diesem Falle scheidet sich Jod aus.

Die Isolierung dieser Jod-Substitutionsprodukte gibt wichtige Anhaltspunkte für den Mechanismus der Reaktion. Er muß so beschaffen sein, daß auch Jodsäure dafür in Frage kommt und daß dabei Jod oder unterjodige Säure gebildet werden. Da in den Spaltprodukten stets eine Carbonylgruppe erhalten bleibt, dürfte der Angriffspunkt der Überjodsäure die Doppelbindung sein. Hier ergeben sich Anklänge an die Oxydation mit Bleitetraacetat.

Wir stellen für Reduktinsäure folgenden Hergang zur Diskussion:



⁵⁾ Vgl. G. HESSE, F. EXNER und H. HERTEL, Liebigs Ann. Chem. **609**, 57 [1957], und zwar S. 65.

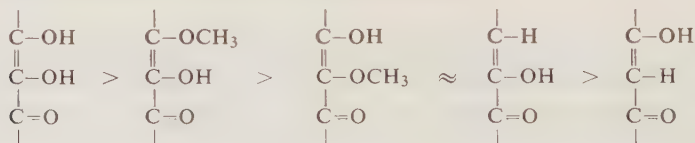
Das freie Jod bildet sich anschließend durch Disproportionierung der 3wertigen Stufe und wird normalerweise durch überschüssige Perjodsäure wieder langsam oxydiert. Fehlt dieser Überschuß, so kann es zur Reaktion mit der eingesetzten Verbindung oder Folgeprodukten kommen.

Für Jodsäure läßt sich ein entsprechender Verlauf formulieren, bei dem unterjodige Säure gebildet wird; aus dieser entsteht in dem oxydierenden Medium u. a. freies Jod.

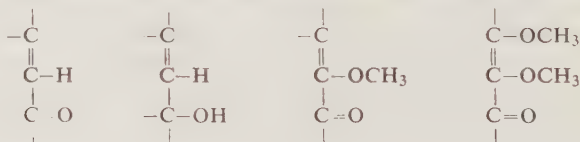
Bei den Reduktionen würde sich der Reaktionsablauf ebenso deuten lassen wie bei gesättigten α -Glykolen. Man versteht dann aber weder das Auftreten von Jod noch den gleichartigen Verlauf bei den Monoäthern, die keine cyclischen Perjodsäureester bilden können. Alles spricht dafür, daß der Angriff des Oxydationsmittels auch hier zuerst an der Doppelbindung erfolgt.

Doppelbindungen reagieren im allgemeinen nicht mit Perjodsäure. Es wurde deshalb mit einer Reihe gut zugänglicher Verbindungen der Umfang der Reaktion abgesteckt (Tab. S. 2432).

Zunehmend langsamer reagieren die Gruppierungen



Die folgenden Strukturen sind bei Raumtemperatur gegen Perjodsäure beständig



Dies steht in einem gewissen Widerspruch zu Ergebnissen von A. CHATTERJEE und S. G. MAJUNDAR⁶⁾, wonach Zimtsäure bei Raumtemperatur in 4 Stdn. quantitativ unter Bildung von Benzaldehyd gespalten werden soll. Bei der Nacharbeitung fanden wir bei Raumtemperatur weder für *cis*- noch für *trans*-Zimtsäure eine merkliche Abnahme des Perjodsäure-Titers. Die indischen Forscher haben ihre Ansätze mit Wasserdampf destilliert, ohne vorher das Oxydationsmittel zu zerstören. Dabei tritt allerdings eine Spaltung ein, und wir bekamen dann nach 1 stdg. Destillation 20–25% d. Th. an Benzaldehyd bei beiden Isomeren. Es ist möglich, daß sich durch längeres Erhitzen auch höhere Ausbeuten erhalten lassen. Den theoretischen Folgerungen der Arbeit jener Autoren können wir uns allerdings nicht anschließen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei Raumtemperatur nur dann ein Angriff stattfindet, wenn die Doppelbindung mindestens eine freie Hydroxylgruppe trägt und einer Carbonylgruppe konjugiert ist. Dann gleicht die Perjodsäureoxydation in ihrem Ergebnis vielfach der Ozonspaltung. Durch obige Einschränkungen besitzt sie eine hohe Spezifität, die analytisch und präparativ wertvoll sein kann. Sie

⁶⁾ Analytic. Chem. **28**, 878 [1956].

läßt sich vielleicht noch steigern, falls der Ersatz durch Jodsäure in allen Fällen mit guter Ausbeute möglich ist. Das soll demnächst untersucht werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE*)

Darstellung der Ausgangssubstanzen

Reduktinsäurederivate

1. *2-Methoxy-3-chlor cyclopenten-(2)-on-(1)*: Eine methanol. Lösung von 3-Chlor-cyclopentandion-(1.2)⁷⁾ wird mit einem Überschuß von äther. *Diazomethan* über Nacht stehen gelassen. Die Lösungsmittel werden abgetrieben und der Rückstand bei 99–100°/12 Torr destilliert. Die farblose Flüssigkeit wird rasch dunkel. Ausb. ca. 77% d. Th.

2. *Reduktinsäure-methyläther (III)*: Das Methoxychlorketon oder der zweifache Äther IV wird mit überschüss. Kaliumcarbonat in verd. Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Mit einem geringen Überschuß konz. Salzsäure säuert man an, dampft i. Vak. trocken und zieht den Rückstand mit möglichst wenig heißem Nitromethan aus. Beim Erkalten kristallisiert die Hauptmenge von III aus, der Rest wird aus der Mutterlauge durch Eindampfen und Umkristallisieren aus Benzol erhalten. Durch Sublimation bei 125–130°/12 Torr erhält man ein ganz reines Präparat, Schmp. 135°, Ausb. 80–90% d. Th.

$C_6H_8O_3$ (128.1) Ber. C 56.24 H 6.29 Gef. C 56.38, 56.23 H 6.35, 6.19

Die Substanz für die erste Analyse war aus dem Dimethyläther IV, die andere aus Methoxy-chlorcyclopentenon erhalten worden.

Der Äther III ist eine recht starke einbasige Säure, die mit Lauge titriert werden kann. Er löst sich leicht in hydrophilen Lösungsmitteln, mäßig in Benzol und schlecht in Ligroin. Reduktionswirkung kann selbst mit einer alkalischen Lösung von Tillmans Reagenz nicht nachgewiesen werden.

Eisenchloridreaktion: in Wasser lila, verblaßt nach kurzer Zeit; in Methanol keine (Unterschied von II). Äther II und Äther III, die beide bei 134–135° schmelzen, geben Schmelzpunktsdepression auf 100–115°.

3. *Reduktinsäure-dimethyläther (IV)*: Durch Umsetzen von III mit *Diazomethan*. Sdp. 120°/12 Torr, Ausb. ~80% d. Th.

Tabelle der Oxydationsversuche (s. S. 2432)

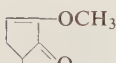
Alle Stoffe wurden in 0.01 *m* wäßr. Lösung bei Raumtemp. einem Überschuß von Perjodsäure ausgesetzt. Diese bestimmte den p_H -Wert. Die Versuche wurden abgebrochen, wenn das Titrationsergebnis sich mindestens 24 Stdn. lang nicht geändert hatte.

Präparative Oxydationen

1. *Reduktinsäure und Derivate*: Je 1 mMol Reduktinsäure (I), Methyläther II, Methyläther III und Dimethyläther IV wurde mit je 3 mMol Perjodsäure in 100 ccm Wasser bei Raumtemperatur vereinigt. I–III waren unter Jodentwicklung in 10 Min. zu Ende oxydiert (Verbrauch: 4 O-val). Der Dimethyläther wurde nur sehr langsam angegriffen, vielleicht unter vorausgehender Verseifung; dieser Versuch wurde daher nicht weiter verfolgt. Die drei anderen Ansätze wurden zur Ausbeutebestimmung nach Reduktion mit SO_2 mit einer salzsauren Dinitrophenylhydrazin-Lösung gefällt. Alle Fällungen wurden durch Schmelzpunkt und Papierchromatographie (Formamid/Nitrobenzol und Butanol/Eisessig/Wasser 4:1:2,5) identifiziert und zur Analyse mehrfach aus Essigester umkristallisiert.

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

7) G. HESSE, G. KREHBIEL und F. RÄMISCH, Liebigs Ann. Chem. **592**, 137 [1955].

Stoff	Verbrauch an Perjodsäure				Bemerkungen
	1. Stufe		Endstufe		
	Zeit (Stdh.)	O-val/ Mol	Zeit (Stdh.)	O-val/ Mol	
I 	0.2	4	30	4	Jod
II 	0.2	4	30	4	Jod
III 	0.2	4	30	4	(Jod)
IV 	0.2	0	30	0	
V HOCH : C(OH) · CHO	0.2	4	8	4	Jod
	1	4	10	4	Jod
VI 	1	4	30	4	(Jod)
	—	—	30	0	
Isomethylreduktinsäure ⁵⁾	3	6 (CO ₂)	kein scharfer Endpunkt		(Jod)
	3	2			Normale Glykolspaltung
	—	—	30	0	
H ₂ C : CH · CH ₂ OH	—	—	30	0	
H ₂ C : CH · CH ₂ OH	—	—	30	0	
	—	—	30	0	
Kojisäure ⁸⁾	wenige Minuten	+			Jod
Kojisäuremethyläther ⁸⁾	—	—	90	0	
Zimtsäure (cis- und trans-)	4	0	1 *)	+ *)	Jod

*) bei 100° ca. 25% d. Th. Benzaldehyd

*) bei 100° ca. 25% d. Th. Benzaldehyd

Dinitrophenylhydrazon der α -Keto-glutarsäure: Zers.-P. 220°; aus I 97%, aus II 93%, aus III 72% d. Th. C₁₁H₁₀N₄O₈ (326.2) Ber. C 40.50 H 3.09 N 17.18

Aus I Gef. C 40.47 H 3.44 N 17.02

Aus II Gef. C 40.88 H 3.28

Dinitrophenylhydrazon des Bernsteinsäure-halbaldehyds: Schmp. 140°; aus III, ca. 25% d. Th.

C₁₀H₁₀N₄O₆ (282.2) Ber. C 42.56 H 3.57 Gef. C 42.11 H 3.71

⁸⁾ Freundliche Privatmitteilung von Herrn Dr. S. TROFIMENKO, Evanston, Illinois.

2. *Triosereduktion*: 1 mMol Trioseredukton wurde mit 3 mMol Perjodsäure in 100 ccm Wasser oxydiert. Jodausscheidung trat sofort ein, und nach 10 Min. war die Umsetzung bereits beendet (4 O-val). In der reduzierten Lösung konnte papierchromatographisch (Methanol/Wasser 7:3 mit 3% NH_3) Ameisensäure gefunden werden. Glyoxylsäure wurde als Dinitrophenylhydrazon gefällt, 246 mg (97% d.Th.), und papierchromatographisch im System Formamid/Nitrobenzol mit authent. Material verglichen; R_F 0.18.

3. *Methylcyclopentenolon (Meyerfeld-Körper) (VI)*: 5 g (0.05 Mol) VI wurden, in wenig Wasser gelöst, in eine Lösung von ca. 22 g (0.1 Mol) Perjodsäure in 100 ccm Wasser eingegossen. Unter starker Erwärmung schied sich Jod aus. Man mußte stark kühlen. Die abgekühlte Lösung blieb 1 Stde. bei Raumtemperatur stehen. Dann wurde vom Jod abgesaugt, mit schwefliger Säure reduziert, die Hauptmenge des Jodids mit Bleicarbonat und Bleiacetat entfernt und das saure Filtrat 2 Stdn. mit Äther extrahiert. Nach Zusatz von überschüss. Diazomethanlösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel vertrieben und der Rückstand fraktioniert.

a) Sdp.₁₃ 113°, farblose Flüssigkeit. Reinheit fraglich.

α -Keto- β -methyl- γ -formyl-propionsäure-methylester

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_4$ (159.2) Ber. C 52.80 H 6.33 Gef. C 51.97 H 6.79

b) Sdp.₁₃ 136°, farblose Flüssigkeit. Vielleicht *α -Keto- β -methyl-glutarsäure-dimethylester*

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$ (188.2) Ber. C 51.06 H 6.43 Gef. C 50.50 H 6.53

Eine Probe des Ätherextrakts wurde vor der Veresterung mit Dinitrophenylhydrazin gefällt. Es fiel ein schwerlösliches, rotes Derivat aus, Schmp. 145°, das aus Pyridin umkristallisiert werden kann. Die Farbe läßt vermuten, daß in a) eine Aldehydgruppe vorhanden ist. In der Mutterlauge konnte in sehr geringer Menge das Dinitrophenylhydrazon der Lävulinsäure papierchromatographisch nachgewiesen werden.

Eine abgemessene Probe der Oxydationslösung, 3.08 mMol VI entsprechend, wurde nach der Reduktion mit schwefliger Säure alkalisch gemacht und mit Jod oxydiert. Es wurden 300 mg (25% d. Th.) Jodoform erhalten, Schmp. 119°. CHJ_3 (139.9) Ber. J 96.69 Gef. 96.5.

Die Titration der Aciditätszunahme während der Oxydation ergab die Neubildung von etwa einer sauren Gruppe pro Molekül VI.

Oxydationen mit unzureichender Menge Perjodsäure: 10 g (0.05 Mol) Perjodsäure, gelöst in 40 ccm Wasser, und 10 g (ca. 0.1 Mol) Meyerfeld-Körper (VI), gelöst in 100 ccm Wasser, wurden bei möglichst tiefer Temperatur unter starker Kühlung vereinigt. Als bald erfolgte Jodausscheidung und allmählich kristallisierte Dijod-Meyerfeld-Körper (VIII) in großen, farblosen, mitunter auch gelbbraun angefärbten Nadeln aus; Ausb. 6 g (67% d. Th., bezogen auf Perjodsäure). Er wird aus Methanol umkristallisiert; kleine Mengen können bei raschem Arbeiten i. Vak. auch unzersetzt sublimiert werden. Schmp. 174° (Zers.) bei raschem Erhitzen.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{J}_2\text{O}_2$ (363.9) Ber. C 19.80 H 1.66 J 69.75

Gef. C 19.80, 19.76 H 1.95, 1.90 J 69.78

Der Stoff löst sich in Wasser wenig mit blaßgelber Farbe und neutraler Reaktion, in Lauge gut mit kräftig gelber Farbe. Silbernitratlösung fällt Jodsilber aus. Beim Erhitzen mit ammoniakalischer Silberlösung entsteht ein Silberspiegel. Eisenchlorid gibt in Wasser eine rotviolette Färbung.

Verhalten gegen Jodwasserstoff: 38.65 (44.65) mg VIII wurden in einer konz. Kaliumjodidlösung (luftfrei) mit Eisessig und etwas verd. Schwefelsäure einige Minuten auf siedendem Wasserbad erwärmt. Das ausgeschiedene Jod entsprach 4.55 (5.25) ccm 0.1 n Thio-

sulfat, etwa 1.5 Mol J_2 pro Mol Substanz. Ein Teil war sicher durch Nebenreaktionen verbraucht worden, denn nach 4stdg. Erhitzen auf 100° war die Lösung wieder hell und kein elementares Jod mehr nachweisbar.

Oxydation mit Jodsäure

1.2 g Meyerfeld-Körper (VI), in wenig Wasser gelöst, wurden einer Lösung aus 910 mg Kaliumjodat in 8.5 ccm und 4.3 ccm 2n H_2SO_4 zugesetzt. Der Ansatz wurde sofort braun und schied allmählich 505 mg (30% d. Th., bezogen auf Jodsäure) Dijod-Meyerfeld-Körper (VIII) aus, der, wie oben beschrieben, gereinigt wurde. Schmp. 174° (Zers.), bei raschem Aufheizen.

$C_6H_6J_2O_2$ (363.9) Ber. C 19.80 H 1.66 Gef. C 19.66 H 1.97

Reduktion des Dijod-Meyerfeld-Körpers: 1. Stufe: 785 mg VIII wurden in wenig heißem Alkohol gelöst und 50 ccm Wasser zugesetzt. Die Suspension wurde 5 Min. lang gekocht und in dem Maße Hydrogensulfidlösung zugegeben, daß das ausgeschiedene Jod gerade reduziert wurde. Nach Sättigen mit Ammoniumsulfat wurde mit Methylenchlorid ausgezogen und durch Eindampfen der organischen Phase Monojod-Meyerfeld-Körper (VII) in farblosen Kristallen erhalten, 360 mg (71% d. Th.). Zur weiteren Reinigung kann man bei $80^\circ/13$ Torr sublimieren oder aus Wasser umkristallisieren. Schmp. $119-120^\circ$.

$C_6H_7JO_2$ (238.0) Ber. C 30.28 H 2.96 J 53.33 Gef. C 30.65 H 2.97 J 53.31

2. Stufe: 4.7 g (12.9 mMol) VIII wurden in wenig Methanol in der Hitze gelöst und die Lösung in eine konzentrierte, heiße Auflösung von 1.4 g (13.5 mMol) Natriumhydrogensulfid in Wasser eingegossen. Während der Reduktion wurden noch weitere 1.3 g Hydrogensulfid zugegeben. Beim Abkühlen schied sich VI in farblosen Nadeln aus. Sie wurden abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. sublimiert. Ausb. 1.3 g (90% d. Th.) Meyerfeld-Körper (VI), Schmp. und Misch-Schmp. 107° .

$C_6H_8O_2$ (112.1) Ber. C 64.26 H 7.19 Gef. C 63.91 H 7.19

Die Substanz ist jodfrei.

Auch durch Reduktion des Monojod-Meyerfeld-Körpers (VII) wurde reiner Meyerfeld-Körper (VI) erhalten.

4. 3-Jod-cyclopenten-(2)-ol-(2)-on-(1) wurde aus Cyclopenten-(2)-ol-(2)-on-(1) (Cyclopentandion-(1,2)) mit der halben molaren Menge Perjodsäure nach der für Dijod-Meyerfeld-Körper gegebenen Vorschrift in der gleichen Ausbeute erhalten. Man kristallisiert aus Wasser um oder sublimiert bei $100-120^\circ/3$ Torr. Schmp. 155° .

$C_5H_5JO_2$ (224.0) Ber. C 26.80 H 2.25 J 56.65 Gef. C 26.67 H 2.47 J 55.26

5. Zimtsäure: 250 mg cis- oder trans-Zimtsäure wurden in 70 ccm Methanol/Wasser 1:1 gelöst und mit 1.8 g Perjodsäure 4 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Die Hälfte der Lösung wurde dann mit schwefliger Säure reduziert und mit Dinitrophenylhydrazin behandelt, die andere 1 Stde. mit Wasserdampf destilliert und das Destillat mit dem Aldehydreagenz behandelt. In den nur bei Raumtemperatur behandelten Lösungen war kein Benzaldehyd nachzuweisen, nach der Wasserdampfdestillation erhielt man aber Benzaldehyd-dinitrophenylhydrazon (22–25% d. Th.).

6. Maleinsäure-anhydrid wurde in 0.01 m Lösung mit der 3fachen Menge Perjodsäure in 0.1 n H_2SO_4 in Wasser oder in Phosphatpuffer vom p_H 6.8 angesetzt. Weder nach 3 tägiger Einwirkung bei Raumtemperatur noch nach weiteren 3 Tagen bei 70° war ein Verbrauch an Oxydationsmittel festzustellen.

Lebenslauf

Ich, Konrad Mix, wurde am 13. November 1929 als Sohn des Wurstfabrikanten Alfred Mix und seiner Gattin Lisbeth, geb. Borsian, in Breslau geboren.

1936 kam ich in die Volksschule, besuchte von 1940 bis 1944 die Oberschule am Zwinger in Breslau und wurde dann zum HJ-Kriegseinsatz im Osten eingezogen.

Nach der Vertreibung aus meiner Heimat trat ich 1946 in die Oberschule in Forchheim/Oberfranken ein und legte 1948 an der Ohm-Oberschule in Erlangen das Abitur ab.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, unterzog mich im 10. Semester der Diplomprüfung und erhielt dann meine wissenschaftliche Ausbildung bei Professor Dr. G. Hesse. Mein Diplomzeugnis wurde im November 1955 ausgestellt. Am 1. September 1956 wurde ich Verwalter einer Assistentenstelle.

